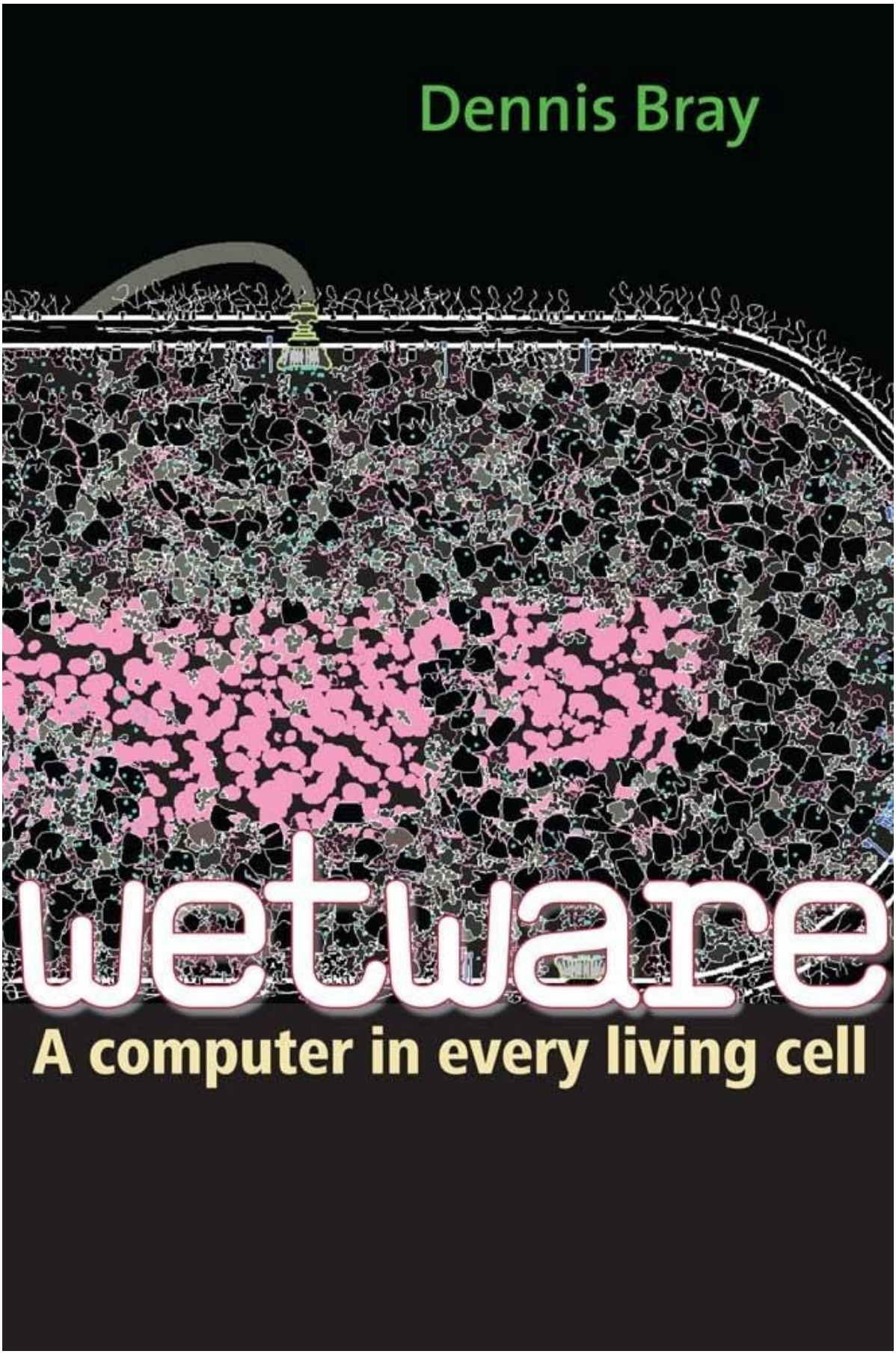
Dennis Bray



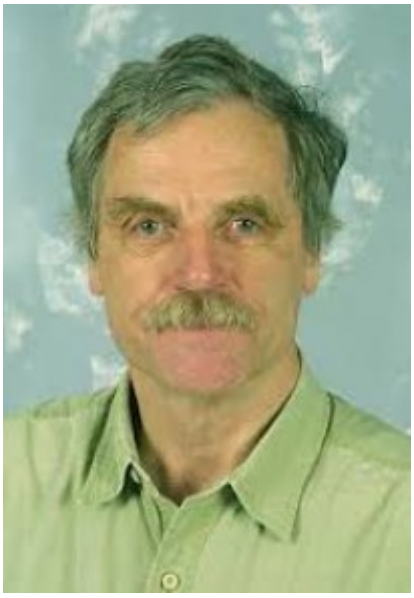
wetware

A computer in every living cell

Wetware

Un computer în fiecare celulă vie

Dennis Bray



Dennis Bray este profesor emerit activ la Universitatea din Cambridge. Grupul său face parte, de asemenea, din Centrul Oxford pentru Biologie Integrativă a Sistemelor.

Profesorul Franklin M. Harold a scris despre preocupările autorului, următoarele:

„*Tema [modificării formei și funcționalității unei proteine prin interacțiunea cu mediul înconjurător] are numeroase variații, dintre care unele sunt discutate într-un articol care dă de gândit, scris de Dennis Bray [autorul face referire la articolul din 1995 al dr. Bray], care examinează proteinele ca dispozitive de procesare a informațiilor*”.

CUPRINS

Prefață
UNU - Celule inteligente
DOI - Viața simulată
TREI - Comutatoare proteice
PATRU - Semnale proteice
CINCI - Cablajul celular
ȘASE - Rețele neuronale
ȘAPTE - Conștientizarea celulară
OPT - Morfizarea moleculară
NOUĂ - Celulele împreună
ZECE - Circuite genetice
UNSPREZECE – Roboți
DOISPREZECE - Sucul
TREISPREZECE - Amoeba Redux

PREFAȚĂ

Un obiectiv pentru viitor ar fi acela de a determina gradul de cunoaștere pe care celula îl are despre ea însăși și modul în care utilizează această cunoaștere într-un mod „atent” atunci când este provocată.
Barbara McClintock,
discursul de acceptare a Premiului Nobel, 1983

În scrierea acestei cărți există un risc real de a fi înțeles greșit. Unul dintre formularele de respingere pe care le-am primit, după ce am trimis manuscrisul la o mare editură, susținea că este vorba despre organisme unicelulare care posedă conștiință. Nu este adevărat! Spun în mod repetat în carte, cât de clar îmi permit cuvintele englezești, că, în opinia mea, celulele unice nu sunt sensibile sau conștiente în același mod în care suntem noi. Pentru mine, conștiința implică o conștiință inteligentă de sine și capacitatea de a experimenta stări mentale accesibile introspectiv. Niciun organism unicelular sau celulă individuală de la o plantă sau un animal nu are aceste proprietăți. În opinia mea, o celulă individuală este un sistem care posedă ingredientele de bază ale vieții, dar căruia îi lipsește sensibilitatea. Este un robot făcut din materiale biologice.

Cu toate acestea, nu se poate nega că acele sisteme care posedă conștiință - în principal ființele umane - sunt ele însele alcătuite din celule. Un număr foarte mare de celule, este adevărat, și legate în moduri extrem de complexe, dar totuși celule. În plus, există o legătură directă în evoluție și dezvoltare între o singură celulă și om. Celulele sunt incontestabil „materia” din care este făcută conștiința.

Unii spun că organizarea este primordială. Dacă am putea înlocui fiecare celulă nervoasă din creierul nostru cu un dispozitiv de siliciu echivalent, susțin ei, rezultatul ar fi o entitate cu toate stările mentale ale celei originale. Ideea că computerele viitorului vor fi sensibile și vor experimenta stări mentale interne este punctul de plecare al multor povești *science fiction*, parte a *Zeitgeist*-ului. Dar aceasta este o teorie fără dovezi. Nu știm dacă este adevărată. După cum veți vedea, părerea mea este că dispozitivele electronice și roboții din zilele noastre sunt total inadecvați în această privință. Le lipsește multiplicitatea stărilor și plasticitatea de care dau dovadă sistemele vii; sunt incapabile să se construiască și să se repare singure.

Celulele vii au o capacitate nelimitată de a detecta și de a reacționa la mediul înconjurător. Un caleidoscop nesfârșit de provocări de mediu a fost prezent de-a lungul evoluției. Organismele au răspuns modificându-și chimia; toate cele care nu au reușit să se adapteze au dispărut. Iar cea mai bogată sursă de variație a fost reprezentată de moleculele gigantice care caracterizează sistemele vii. Dintr-o perspectivă comprimată în timp, secvențele și structurile ARN-ului, ADN-ului și proteinelor pot fi privite ca transformându-se continuu ca răspuns la lumea fluctuantă din jurul lor. Aceste schimbări sunt cumulative, fiecare modificare adăugându-se la cele anterioare. Este ca și cum fiecare organism construiește o imagine a lumii - o descriere exprimată nu în cuvinte sau în pixeli, ci în limbajul chimiei. Fiecare celulă din corpul dumneavoastră poartă cu ea o abstractizare a mediului său local în constelații de atomi. Cunoașterea de bază a mediului înconjurător și răspunsul la acesta fac parte integrantă din structura fiecărei celule vii.

Termenul „**wetware**” nu este nou, dar cred că nu a fost definit îndeaproape înainte. **Wetware**, în această carte, este suma tuturor proceselor moleculare bogate în informații din interiorul unei celule vii. Are rezonanță cu hardware-ul rigid al dispozitivelor electronice și cu software-ul simbolic care codifică amintiri și instrucțiuni de operare, dar este distinct de ambele. Celulele sunt construite din molecule care interacționează în rețele complexe, sau circuite. Aceste circuite efectuează operații logice care sunt analoge în multe feluri cu dispozitivele electronice, dar au proprietăți unice. Unitățile de calcul ale vieții - tranzistoarele, dacă vreți - sunt moleculele sale gigantice, în special proteinele. Acționând ca întrerupătoare miniaturale, ele ghidează procesele biochimice ale unei celule într-un fel sau altul. Conectate în rețele uriașe, ele stau la baza tuturor

proprietăților distinctive ale sistemelor vii. Calculele moleculare stau la baza luării deciziilor sofisticate ale organismelor unicelulare, cum ar fi bacteriile şi amoebele. Complexe proteice asociate cu ADN-ul acționează ca microcipuri pentru a porni şi opri genele în diferite celule - executând „programe” de dezvoltare. Mașinile fabricate din molecule proteice stau la baza contracțiilor mușchilor noştri şi a plasticității excitabile, de codificare a memoriei a creierului uman. Ele sunt sămânța conştiinței şi a sentimentului de sine. Când un prieten m-a întrebat pentru cine este destinată această carte, am răspuns cu naivitate: „Pentru mine însumi”. De-a lungul anilor, am acumulat o serie de întrebări fără răspuns referitoare la sistemele vii, computere şi conştiință şi a venit timpul să le analizez şi să le pun în ordine. Așa că am pornit, într-adevăr, așa cum spune John Steinbeck în *Travels with Charley*, „nu pentru a instrui pe alții, ci pentru a mă informa pe mine însumi”. Dar disciplina scrisului cere o voce şi cere un cititor imaginar. Pe măsură ce lucram, m-am trezit expunându-mi argumentele cât mai clar cu putință cuiva care nu are experiență de specialitate în biologie sau calculatoare. Cititorul meu imaginar are o pregătire de liceu sau echivalentă în ştiințe de bază şi o înclinație filozofică. În mod ideal, ea este deja interesată de lucruri precum comparația sistemelor vii şi a computerelor şi de originile proprietăților senzoriale din materia neînsuflețită.

Teza centrală a cărții – că celulele vii efectuează calcule – provine din descoperirile contemporane în ştiințele biologice, în special biochimie şi biologie moleculară. Este un leitmotiv al biologiei sistemelor, deşi ramificațiile filozofice ale acestei noi discipline sunt rareori exprimate. Mulți cititori cu experiență directă în jocurile pe computer şi în mediile virtuale s-au întrebat, de asemenea, despre relația lor cu lumea organismelor reale. Sper că vor găsi aici o elaborare, dacă nu un răspuns, la întrebările lor. Această carte a luat formă de-a lungul multor ani şi datorează mult prietenilor şi colegilor. Hamid Bolouri şi Armand Leroi au văzut o versiune timpurie şi sunt recunoscător pentru răspunsul lor pozitiv, în ciuda defectelor evidente. Graeme Mitchison a citit manuscrisul de la început până la sfârşit, iar comentariile sale au dus cartea la un nivel superior. Într-o etapă ulterioară, Horace Barlow a adus îmbunătățiri cruciale textului, precum şi contribuția sa considerabilă în ceea ce privește modul în care funcționează creierul. Aldo Faisal, Steve Grand, Frank Harold, Dan Heaton, Auke Ijspeert, Lizzie Jeffries, Dale Purves, Hugh Robinson, John Scholes, Yuhai Tu, Rob White, Be Wieringa şi Alan Winfield m-au ajutat fiecare în domenii dificile şi au făcut sugestii valoroase. Claire Strom, super-editor, a trecut prin text ca un măcelar cu o macetă, îndepărtând jargonul pompos de care noi oamenii de ştiință suntem atât de pasionați. Fiica ei, Phoebe, în vârstă de cincisprezece ani, a folosit o abordare mai uşoară pentru a identifica explicațiile lipsă ("Uneori cred că înțeleg asta şi apoi dispare!"). Agentul literar Peter Tallack şi editorul Yale Jean Thomson Black au combinat critica profesională cu un entuziasm autentic pentru proiect, care m-a purtat mai departe. Vă mulțumesc tuturor.

Unu - Celule inteligente

Era o după-amiază ploioasă de noiembrie la Cambridge când Bill Grimstone a apărut în biroul meu din Departamentul de Zoologie și mi-a spus că are ceva să-mi arate. Era rar, chiar și în timpul semestrului, să îl văd, și foarte neobișnuit pentru el să fie într-o stare atât de animată. Bill era un arhetip al bărbatului imperturbabil de la Cambridge: suav, flegmatic, cu părul grizonat, ochelari și o ușoară alunecare la un ochi, obișnuit să poarte o jachetă de *tweed* și o cravată. În timp ce îl urmăream pe coridor până în camera sa, am speculat că nu putea exista decât un singur motiv pentru această emoție - cercetarea sa. Desigur, în timp ce mă conducea în micul său birou, mi-a arătat cu un gest un scaun de lemn în fața unui microscop. Chiar înainte să apese pe întrerupător pentru a activa lumina, am știut că mă voi uita la mațele termitelor.

Termitele trăiesc consumând și digerând lemnul. În zonele tropicale, ele construiesc colonii uriașe, asemănătoare unor stâlpi, și, din câte am înțeles, pot deveni dăunători serioși dacă se instalează în casa ta. Am aflat, de asemenea, că, pentru a se hrăni cu lemn, termitele trebuie să degradeze componenta principală a lemnului, celuloza, iar această cerință reprezintă o provocare biochimică. Celuloza este doar un lanț de subunități de glucoză. Dar animalele nu pot digera această sursă potențial bogată de hrană, din motive care mi-au rămas întotdeauna un mister. Ați putea crede că un organism în evoluție ar dobândi cu ușurință singura enzimă (o proteină care realizează o reacție specifică) necesară pentru a exploata o sursă potențial atât de bogată de energie. Dar adevărul este că orice animal, inclusiv o insectă, care dorește să digere lemnul trebuie să recurgă la bacterii. Termitele fac acest lucru transformând intestinul într-o cameră lipsită de oxigen, plină de bacterii speciale care descompun celuloza: o relație reciproc avantajoasă, deoarece termitele furnizează bacteriilor un aport constant de fragmente de lemn bine mestecate pentru a fi digerate. În schimb, bacteriile transformă lemnul în zaharuri și alte molecule ușor digerabile. Ele preiau o parte din nutrienți pentru propria utilizare și lasă restul pentru insecta gazdă.

Așa că, când m-am uitat prin microscopul lui Bill, am văzut, așa cum mă așteptam, un amestec de fragmente de lemn înconjurate de forme întunecate de bacterii, rotunjite sau în formă de baston. Dar, în timp ce mă chinuiam cu comenzile necunoscute, ceva cu totul mai formidabil mi-a apărut în fața ochilor. Era o singură celulă, dar cât se poate de diferită de imaginea unei celule din manualele școlare, asemănătoare unui ou prăjit. Era o celulă uriașă, acoperită din cap până în picioare cu flageli contorsionați, asemănători unor șerpi – proeminențe pe care celulele le folosesc pentru a se deplasa prin apă. Fiecare parte a corpului său, care părea imensă sub mărirea puternică a microscopului, se mișca în ritmul propriu, ca și cum ar fi fost acționată de roți dințate și mașini ascunse sub carapace. Când i-am dat ocularul lui Bill, mișcarea circulară contorsionată a continuat, neafectată de observația noastră. „Trichonympha”, a explicat Bill cu vocea sa baritonală cultă. „Și aici”, în timp ce căuta cu platforma microscopului, „este Streblomastix, cu un fundal de Spirochaetes”. El lăsase microscopul focalizat pe un corp mare, șerpuitor, acoperit cu peri la suprafață și înconjurat de structuri elicoidale rapide. În timp ce priveam, Streblomastix a făcut o răsucire convulsivă bruscă, care l-a scos din câmpul vizual.

Am privit timp de vreo douăzeci de minute până când preparatul a murit, probabil din cauza infiltrării oxigenului otrăvitor. Bill a descris și a numit una câte una creaturile ciudate pe care le-am văzut. Proiectul său de cercetare, cunoscut și sub numele de hobby, era clasificarea și descrierea locuitorilor din adâncurile întunecate ale termitelor. Din când în când, în trecut, el selecta o specie cu o anatomie deosebit de interesantă pentru a o studia mai amănunțit. Fixată și încorporată în rășină, creatura era tăiată în felii ultra-subțiri. Secțiuni ale anatomiei sale erau examinate la microscopul electronic – o procedură pentru care Bill era pe bună dreptate renumit. Multe dintre aceste imagini au revelat noi structuri microanatomice, în special cele asociate cu flagelii. Dar ceea ce m-a impresionat cel mai profund – amintirea de neuitat pe care o am despre această vizită – a fost perspectiva bruscă pe care mi-a oferit-o asupra acestei lumi ascunse, plină de viață. De ce trăiau aceste creaturi ciudate într-un loc atât de improbabil? De ce se mișcau? Unde se duceau? Cine pe cine mânca și de ce?

Câțiva ani mai târziu, Bill s-a pensionat de la Departamentul de Zoologie și mi-a lăsat moștenire o grămadă de casete video pe care le realizase cu organismele din intestinele termitelor. În timp ce priveam aceste animale minuscule care se zvârcoleau și se târau prin lumea lor ascunsă, mi-am dat seama că le vedeam prin prisma științei. Știam (oarecum) ce se întâmpla în fiecare flagel care se mișca. Știam (în termeni generali) din ce substanțe chimice era alcătuită creatura, cum genera energie și cum percepea mediul înconjurător. Dar aceste informații, obținute din cărți și lucrări de cercetare, nu-mi ofereau niciun indiciu despre forțele motrice și stările interne ale acestor forme de viață. Ce s-ar fi întâmplat dacă aceleași imagini ar fi fost arătate cuiva care nu știa nimic despre microscoape sau biologie modernă – poate unui membru al unui trib amazonian fără cunoștințe despre civilizația modernă? Ce ar fi înțeles acea persoană din aceste forme ciudate care se zvârcoleau? Cu siguranță ar fi părut monștri dintr-o lume de coșmar, mișcându-se cu un scop determinat de motive întunecate. Chiar și un microscopist victorian sofisticat, care nota meticulos morfologia și clasificarea speciilor de protozoare, ar fi putut specula (așa cum au făcut-o mulți) despre proprietățile psihice ale acestor „infuzorii”: dacă comportamentul lor era în vreun fel „conștient”. Dar, desigur, noi, în acest secol XXI obsedat de molecule și plin de fapte, știm mai bine... sau oare nu?

Genul de observații naive din domeniul istoriei naturale care îl fascinau atât de mult pe Bill sunt astăzi complet demodate. Ar fi dificil să obții o bursă de cercetare pentru a studia morfologia și comportamentul protozoarelor doar de dragul cunoașterii. Dar acum un secol, aceasta era știință de vârf. Biologi entuziaști, echipați cu microscoape noi și performante, cu o putere fără precedent, și-au dedicat cariera observării lumii vii în miniatură. Datorită lor, știm că fiecare colț al Pământului nostru este fertil, plin de viață. Într-un pasaj fermecător din *Manual of the Infusoria*, William Saville-Kent, fost asistent al celebrului biolog englez T. H. Huxley, și-a dezvăluit entuziasmul:

> *Sâmbătă, 10 octombrie 1879, o zi cu ceață densă, autorul a adunat iarbă, saturată de rouă, din Regent's Park Gardens, Regent's Park și peluza Grădinii Zoologice și a supus-o examinării microscopice, fără a adăuga niciun mediu lichid suplimentar. În fiecare picătură de apă examinată, stoarsă din iarbă sau obținută prin simpla aplicare pe lamela de sticlă, s-a constatat că animalculele se aflau în cea mai activă stare, literalmente mișunând, materialul provenit din fiecare dintre localitățile menționate prezentând, în ciuda proximității lor, o diversitate remarcabilă de tipuri*.

Saville-Kent a enumerat apoi această diversitate în detaliu. Nu este de mirare, deoarece știm acum că formele de viață sunt peste tot – la metri adâncime în sol, suspendate în apele de suprafață ale oceanelor sau în sedimentele lor noroioase, îngropate în gheața arctică, chiar și plutind în nori. Fiecare crăpătură și fisură a mediului nostru urban este un univers în care forme vizibile doar la microscop se târăsc, înoată, concurează și luptă pentru existență. Suntem conștienți de acest fapt; el ne condiționează igiena zilnică. Dar ce știm cu adevărat despre viața acestor organisme? Ce simt ele? Cum reacționează? Ce este important pentru ele?

Acestea sunt întrebări dificile și, la fel ca subiectul comportamentului protozoarelor în sine, extrem de demodate. Într-adevăr, pare să existe o convenție sau o lege nescrisă conform căreia aceste probleme nici măcar nu ar trebui abordate într-un context științific. Biologii contemporani au o capacitate uimitoare de a vizualiza și înregistra ceea ce se întâmplă în celule. Ei nu numai că urmăresc celule individuale care trăiesc liber, ci identifică și celule care se mișcă în adâncurile unui embrion sau în țesuturile adulte. Ei pot selecta structuri specifice sau chiar molecule individuale, pot observa cum se deplasează dintr-o locație în alta într-o celulă, le pot sonda cu microelectrozi sau pensete laser. Pe internet se pot găsi videoclipuri cu celule în mișcare. Dar va fi greu să descoperiți, în toată această resursă uimitor de bogată, pe cineva pregătit să întrebe, așa cum a făcut Barbara McClintock în discursul său de acceptare a premiului Nobel, ce cunoștințe are o celulă despre ea însăși.

Și acest lucru este, cu siguranță, de regretat. Avem o astfel de abundență de cunoștințe despre organismele vii, cu siguranță în comparație cu ceea ce știau victorienii, încât ar trebui să fim cu siguranță capabili să abordăm această întrebare fundamentală. Ca niște patologi maniaci la un concurs de autopsii, ne-am umplut mesele de lucru cu viscerele disecate ale celulelor. Părțile funcționale (organitele) și moleculele de toate felurile sunt expuse, descrise în detaliu și etichetate. Dar unde găsim în acest muzeu al părților senzația, voința sau conștiința? Ce substanțe insensibile se combină și în ce ordine pentru a produce un comportament senzorial?

Abordarea acestor probleme în această carte ne va purta într-o călătorie care ne va duce în cele mai îndepărtate colțuri ale biologiei contemporane, de la chimia proteinelor la psihologie și mai departe. Dar să începem prin a defini exact ce pot face celulele individuale și prin a urmări cele mai simple mișcări ale organismelor vii.

Majoritatea bacteriilor sunt cilindri simpli în formă de baston, cu o lungime de câțiva microni. Un micron este o milionime de metru, o miime de milimetru; un fir de păr uman are un diametru de aproximativ optzeci de microni. Ar fi nevoie de mii de bacterii pentru a acoperi un punct pe această pagină. Ele au un perete exterior dur și un citoplasmă care conține un amestec de proteine, ADN și alte molecule. În ciuda dimensiunilor mici și a structurii rudimentare, bacteriile sunt capabile să se deplaseze independent, înotând sau alunecând pe suprafețe. În 1854, biologul german Wolfgang Pfeffer a demonstrat că, dacă introducea o pipetă capilară umplută cu amestecuri nutritive, cum ar fi drojdie sau extract de carne, într-o soluție care conținea bacterii înotătoare, bacteriile se adunau în jurul pipetei și, în cele din urmă, intrau în vârful acesteia. Capilarele umplute cu acid, alcali sau alcool aveau efectul opus, determinând bacteriile să înoate în direcția opusă. Alți cercetători din acea perioadă au observat că bacteriile reacționau la lumină, temperatură sau concentrațiile de săruri. Interesul pentru acest sistem simplu și accesibil a dispărut apoi pentru mulți ani. Acesta a fost reînviat abia în anii 1970, când Julius Adler de la Universitatea Wisconsin din Madison a început să analizeze sistematic căutarea hranei în bacteria intestinală comună *Escherichia coli*. Astăzi, datorită descoperirilor unei generații de microbiologi, biochimiști, geneticieni și biofizicieni, avem cunoștințe detaliate despre mecanismul molecular al chemotaxiei *E. coli* (adică mișcarea către substanțe chimice). Niciun alt tip de comportament animal nu este înțeles la un nivel atât de detaliat.

Bacteriile înoată cu ajutorul unor flageli subțiri, elicoidali, asemănători unor fire de păr cârlionțate, aflați la suprafața lor. Acționați de mici mașini moleculare – literalmente motoare – încorporate în membrana bacteriană, flagelii se rotesc cu o viteză de peste o sută de cicluri pe secundă. Motoarele se opresc și pornesc sporadic, își schimbă direcția de rotație și, în acest fel, dirijează bacteriile în funcție de mediul înconjurător. În cazul *E. coli*, motoarele petrec cea mai mare parte a timpului rotindu-se în sens invers acelor de ceasornic. Când toate se rotesc în aceeași direcție, cele patru până la șase flagele se adună într-un fascicul elicoidal strâns, ca o coadă de porc, care propulsează celula într-o singură direcție prin apă. Dar, din când în când, la o frecvență care depinde de mediul local, unul sau mai multe motoare trec la o direcție în sensul acelor de ceasornic. Această scurtă inversare desface mănunchiul de flageli, iar celula execută o scurtă dans haotic numit *tumble*. Ieșind dintr-un *tumble*, celula se îndreaptă într-o nouă direcție. Direcția în care se îndreaptă este necontrolată, aleatorie: ceea ce este important nu este unde se îndreaptă când se rostogolește, ci când.

Escherichia coli poate detecta aproximativ cincizeci de substanțe chimice distincte. Lista include zaharuri și aminoacizi care acționează ca atractanți (bacteria înoată spre ele) și un amestec eterogen de metale grele, acizi și substanțe toxice care sunt repelenți. Sensibilitatea *E. coli* este legendară. Chiar și cea mai mică adiere a aminoacidului atrăgător *aspartat* (o concentrație mai mică de o parte la zece milioane) este suficientă pentru a-i schimba modul de înot. O celulă detectează o substanță care se lipește în mod specific de suprafața sa — cu cât legătura este mai puternică, cu atât sensibilitatea este mai mare. În cazul *aspartatului*, doar câteva molecule sunt suficiente pentru a transforma celula.

Mecanismul molecular al chimiotaxiei *E. coli* este o ilustrare superbă a procesării informațiilor celulare. Dar cel mai important aspect de menționat aici este că mișcările bacteriilor sunt extrem de imprevizibile sau „zgomotoase”. Aceste celule minuscule sunt continuu lovite de moleculele de apă și deviază ușor de la traiectorie, un aspect universal al tuturor particulelor mici suspendate în apă. Așadar, pentru a se deplasa într-o anumită direcție mai mult de o secundă, bacteriile trebuie să-și reevalueze continuu situația. Cum fac acest lucru? Răspunsul este că au un fel de memorie pe termen scurt care le spune dacă condițiile sunt mai bune în acest moment decât cu câteva secunde în urmă. Prin „mai bune” mă refer la mai bogate în molecule alimentare, mai potrivite în ceea ce privește aciditatea și concentrația de sare, mai apropiate de temperatura optimă și așa mai departe. Dacă, în medie, condițiile s-au îmbunătățit sau, cel puțin, nu s-au înrăutățit, bacteriile vor continua să înoate în aceeași direcție. Dar dacă condițiile se deteriorează, bacteriile se răstoarnă; ele înoată într-o nouă direcție, aleasă mai mult sau mai puțin la întâmplare. Executarea repetată a acestei rutine pragmatice le transportă pe distanțe lungi și pe terenuri complicate către locații favorabile.

Dar ce vreau să spun când afirm că bacteriile au memorie pe termen scurt? Această expresie nu atribuie bacteriilor o capacitate care se regăsește de fapt numai la organismele superioare? Cuvinte precum memorie, conștiință și informație sunt ușor de utilizat, dar necesită o definire atentă pentru a evita neînțelegerile. Folosesc aici termenul de memorie pe termen scurt într-un sens colocvial, nespecializat, referindu-mă la modul în care o bacterie care înoată poartă cu ea o impresie a anumitor caracteristici ale mediului înconjurător întâlnite în ultimele câteva secunde. Această înregistrare actualizată continuu este crucială pentru chimiotaxie, deoarece fără ea bacteria nu ar putea să știe dacă se îndreaptă spre un mediu mai favorabil sau se îndepărtează de acesta.

Și de unde știu că bacteriile au memorie? Puteți demonstra acest lucru în felul următor. Luați o populație de bacterii dintr-o picătură mică de apă și măsurați fracțiunea de celule care se rostogolesc în orice moment. Pentru o tulpină tipică de *E. coli*, această fracțiune va fi probabil de 20%. Acum adăugați o cantitate infimă de *aspartat*. Celulele își vor opri imediat rotirea, iar fracțiunea de celule care se rotesc va scădea până aproape de zero. Cu alte cuvinte, celulele au experimentat o îmbunătățire a mediului lor (gustul hranei) și, în consecință, persistă în direcția actuală de înot. Adăugarea uniformă a substanței alimentare în soluție face ca toate direcțiile să fie la fel de avantajoase.

Dar acum observați ce se întâmplă cu bacteriile care înoată. În următorul minut, veți vedea mai întâi o bacterie, apoi alta, începând să se rostogolească. În cele din urmă (după un timp care depinde în parte de cantitatea de *aspartat* adăugată), toate bacteriile vor înota și se vor rostogoli ca și cum nimic nu s-ar fi schimbat. Din nou, aproximativ 20% se vor rostogoli în orice moment. Deci, dacă aceasta ar fi prima dată când vedeți celulele, nu ați ști că acum sunt scufundate în *aspartat*. (Dacă vă îngrijorează faptul că bacteriile consumă *aspartat*, atunci același experiment poate fi realizat cu substanțe care nu sunt consumate de bacterii.) Dar bacteriile sunt într-adevăr schimbate de experiența lor, așa cum se poate demonstra simplu prin îndepărtarea substanței atrăgătoare. Imediat, toate bacteriile (sau aproape toate, deoarece aceste reacții sunt foarte variabile și nu există două bacterii identice) încep să se rostogolească frenetic și fără întrerupere. Evident, ele au simțit că condițiile s-au deteriorat. Și-au schimbat modul de înot pentru a se deplasa într-o altă locație, așa cum noi ne-am îndepărta pentru a evita un miros neplăcut.

Așadar, pot afirma că, atunci când bacteriile au intrat în contact cu *aspartatul*, au suferit o schimbare subtilă. Au dobândit o urmă sau o înregistrare internă care a rămas chiar și după ce efectele vizibile asupra înotului cauzate de *aspartat* au dispărut. Această urmă sau înregistrare corespunde cu ceea ce se numește adaptare în experimentele comportamentale și reprezintă un fel de cunoștințe dobândite de o celulă. Rețineți, însă, că nu este același lucru cu învățarea. Bacteriile fac întotdeauna același lucru, date fiind aceleași stimuli din mediul înconjurător. Un biolog ar spune că răspunsurile lor sunt „programate de genele lor” sau, mai simplu, ”preprogramate”.

Moleculele care controlează comportamentul bacteriei – în principal proteine – sunt create conform instrucțiunilor inscripționate în materialul lor genetic, sau ADN. La urma urmei, bacteriile nu au fost învățate comportamentul lor; un insectă mică nu dobândește abilități de orientare la

şcoală. Nici nu îşi dobândesc abilităţile printr-un proces de încercări şi erori, deoarece fiecare individ ştie fără greş ce trebuie să facă. Ele execută aceleaşi mişcări ritualice caracteristice speciei lor, ca răspuns la acelaşi set de stimuli, la fel cum au făcut părinţii lor. La rândul lor, descendenţii lor vor acţiona în mod esenţial identic.

Cu alte cuvinte, acestea sunt reflexe automate, moştenite din generaţie în generaţie. Şi de unde au apărut ele prima oară?

Oare a fost din cauză că o bacterie patriarhală a avut o revelaţie fulgerătoare, o epifanie pe care a transmis-o descendenţilor săi? Cu siguranţă nu. Ceea ce s-a întâmplat probabil este că au avut loc anumite modificări aleatorii în ADN-ul acestei celule. Modificările ADN-ului au dus la producerea unor proteine uşor diferite, deoarece genele unui organism specifică structurile şi funcţiile tuturor proteinelor sale. În bacteria noastră *Abraham*, noile proteine au dus la crearea de noi conexiuni funcţionale. Noul circuit proteic a determinat celula să se comporte într-un mod nou. Acest lucru i-a conferit celulei un avantaj într-o situaţie dificilă, astfel încât a supravieţuit în timp ce compatrioţii săi au pierit. ADN-ul său, care conţinea modelul comportamentului nou, a fost replicat şi transmis generaţiilor următoare.

Amintirile noastre sunt stocate în creier. Ele sunt reprezentate acolo de ceea ce odinioară se numea *engramă*, sau o constelaţie de conexiuni între celulele nervoase. Fiecare celulă nervoasă este capabilă să genereze semnale electrice, datorită proteinelor speciale din membrana sa (pielea subţire şi uleioasă care înconjoară fiecare celulă). Conexiuni specifice, numite sinapse, permit semnalelor să treacă de la o celulă nervoasă la alta. Seturile de celule nervoase conectate în acest mod formează circuite electrice complexe care comunică şi procesează informaţii, analog cu cele dintr-un computer sau alt dispozitiv electronic. Modificările din aceste circuite nervoase constituie o amintire. Când învăţaţi un număr de telefon, de exemplu, sinapsele dintre anumite celule nervoase din adâncul creierului se modifică, devenind mai puternice sau mai slabe. La rândul lor, aceste modificări sunt codificate în molecule proteice care îşi schimbă starea fizică şi chimică sau locaţia în celulă.

Stocarea amintirilor de către animalele superioare şi efectul asupra mişcărilor animalelor depind în mare măsură de regimul de antrenament şi de starea psihologică internă a organismului. Mecanisme complexe permit modificarea puterii sinapselor odată cu experienţa. Acestea nu mai sunt specificate exclusiv de ADN, ci sunt influenţate şi de evenimente recente. Acesta este „procesul de învăţare”.

Memoria bacteriană, în schimb, este extrem de previzibilă şi stereotipică. Dacă în această celulă unică există ceva ce ar putea fi numit stare psihologică este o chestiune discutabilă; în orice caz, există puţine dovezi că acest lucru poate afecta răspunsul la *aspartat*. Însă, dintr-un punct de vedere superficial şi operaţional, memoria bacteriană şi memoria pe termen scurt a unui animal superior îndeplinesc funcţii similare. Ele au, de asemenea, elemente comune la un nivel mecanic mai profund, deoarece ambele implică modificări ale proteinelor asociate cu membrana celulară. Prin urmare, dacă pot face acest lucru fără a invoca o cantitate mare de bagaj psihologic, aş dori să folosesc memoria ca termenul cel mai simplu şi mai uşor de înţeles.

Comportamentul bacteriilor pare primitiv în comparaţie cu cel al protozoarelor. Organisme precum *Paramecium*, *Stentor* şi *Amoeba* sunt, de asemenea, celule unice, dar diferă prin faptul că sunt eucariote. Tranziţia dintre bacterii şi rudele lor şi toate celelalte organisme a fost unul dintre cele mai semnificative evenimente din istoria vieţii pe Pământ. Bacteriile sunt clasificate ca procariote, un cuvânt care înseamnă „înainte de nucleu”, deoarece au o organizare internă relativ simplă, lipsită de nucleu. Celulele plantelor şi animalelor, în schimb, sunt eucariote, ceea ce înseamnă că conţin „nuclee adevărate”. Ele sunt, de asemenea, mai mari decât bacteriile şi au un interior mult mai complicat, subdivizat de membrane în diferite compartimente funcţionale sau organite. Dimensiunea şi complexitatea mai mare a eucariotelor le permit să aibă un spectru de stiluri de viaţă mult mai larg decât cel al bacteriilor.

Mişcările dirijate ale organismelor eucariote unicelulare, sau protozoare, au fost o sursă de mare fascinaţie pentru microscopişti, începând cu perioada pionieratului lui Anton Leeuwenhoek în

secolul al XVII-lea. Cea mai productivă perioadă a fost probabil în ultima parte a secolului al XIX-lea şi începutul secolului al XX-lea. În această perioadă, biologi precum Herbert Jennings, Jacques Loeb şi Samuel Mast în America şi Friedrich Schaudinn şi Max Hartmann în Germania au produs relatări frumos scrise şi ilustrate despre „infuzorii" unicelulari, care sunt exemple clasice ale artei observaţiei. Înarmaţi doar cu un microscop şi cu propria lor vedere ascuţită şi inteligenţă, fiecare a reuşit să extragă trăsăturile esenţiale ale comportamentului unicelular şi să tragă concluzii raţionale despre acestea. În epoca imaginilor instantanee şi a videoclipurilor în flux continuu, ne este greu să ne imaginăm ce însemna să poţi privi prin lentilă şi să vezi în detaliu o formă de viaţă care altfel ar fi rămas ascunsă – cam ca „salonul liniştit al peştilor" pe care Henry Thoreau l-a văzut sub suprafaţa îngheţată a iazului său, dar cu un plus de entuziasm pentru descoperire şi progres. Pentru acest grup de oameni de ştiinţă, existenţa acestei vieţi ascunse a fost o revelaţie, la care numai ei aveau acces – una care a ridicat întrebări fundamentale despre originile mişcărilor şi sensibilităţii în citoplasma vie.

Dacă un organism poate fi considerat reprezentativ pentru această şcoală de cercetare biologică, acela este genul Amoeba. Aceste creaturi unicelulare sunt relativ mari (până la un milimetru în cazul unor specii) şi, din punct de vedere tehnic, uşor de observat timp de ore întregi. Majoritatea tipurilor de *amoebe* sunt prădătoare: îşi petrec timpul urmărind alte forme de viaţă minuscule, un mod de viaţă care necesită în mod evident un repertoriu extins de mişcări. Dar poate că forma amorfă şi corpul transparent al *amoebei* – numele provine dintr-un cuvânt grecesc care înseamnă „a se schimba" – au făcut-o un subiect preferat pentru speculaţii filosofice. Cum este posibil ca o simplă picătură transparentă de gel apos (s-au folosit şi termeni precum protoplasmă şi mucus primordial) să poată să se târască şi să prindă hrană? O întrebare bună, aţi putea spune, deoarece încă nu suntem în măsură să dăm un răspuns adecvat.

O singură celulă de *Amoeba proieus* este o mică pată de citoplasmă cu o lungime mai mică de jumătate de milimetru. Forma sa amorfă, extrem de schimbătoare, prezintă proeminenţe asemănătoare degetelor — *pseudopode* — dintr-o masă centrală. Celula trăieşte pe fundul râurilor şi iazurilor şi, de obicei, se târăşte pe suprafaţa pietricelelor şi vegetaţiei, extinzându-şi şi retrăgându-şi *pseudopodele*. Când întâlneşte obstacole în calea sa, regiunile aflate în contact cu obstacolul devin inactive, în timp ce cele mai îndepărtate se mişcă mai activ. În consecinţă, celula se deplasează într-o nouă direcţie. Se observă şi alte moduri de mişcare. De exemplu, o *amoebă* flămândă adoptă adesea o formă mai rapidă de deplasare, numită „loping", extinzându-şi şi contractându-şi alternativ corpul, ca un vierme. O altă stare pe care îmi place să o consider ca fiind „*skydiving*" apare atunci când o *amoebă* este suspendată liber în apă. Celula adoptă acum o formă de stea, cu *pseudopode* lungi care se extind în toate direcţiile. Pare să caute o suprafaţă potrivită. Într-adevăr, de îndată ce un *pseudopodium* stabileşte un contact eficient, curenţii de citoplasmă curg în acea direcţie. Alte *pseudopode* se retrag; celula se aşează pe suprafaţă şi îşi reia modul normal de deplasare.

Amoeba proieus se hrăneşte cu plante şi animale minuscule pe care le găseşte în calea sa. Are o preferinţă puternică pentru anumite alimente şi îşi schimbă modul de hrănire în funcţie de ceea ce este disponibil. Herbert Jennings, un naturalist care lucra la Laboratorul Zoologic al Universităţii din Michigan la sfârşitul secolului al XIX-lea, a observat chisturi sferice, sau spori, de *Eugkna* (un protozoar ciliat) folosite ca hrană. *Amoeba* din culturile sale a încercat să înghită chisturile extinzând *pseudopodii* laterali şi o foaie subţire de citoplasmă. Dacă încercarea avea succes, chistul era închis într-o depresiune în formă de cupă, intra în celulă într-o parodie de înghiţire şi era în cele din urmă digerat. Chisturile erau însă netede şi se rostogoleau uşor la atingere. Jennings a înregistrat o *amibă* care a urmărit un chist care se rostogolea pe o traiectorie circulară timp de cincisprezece minute, făcând încercări repetate de capturare, până când chistul a fost în cele din urmă pierdut. „Acest comportament", a remarcat Jennings, "... face o impresie puternică asupra observatorului care îl vede pentru prima dată. *Amiba* se comportă în eforturile sale de a obţine hrană în acelaşi mod ca animalele mult mai evoluate".

În mod surprinzător, *Amoeba proieus* este capabilă să captureze organisme care înoată activ, precum *Parameciumul* ciliat, în ciuda mersului său greoi. Se pare că este capabilă să detecteze

parameciile care înoată la o anumită distanţă şi le poate urmări pe distanţe lungi. Odată ce contactul este stabilit, *amoeba* iniţiază o acţiune lentă de încercuire şi încearcă să prindă prada care se zbate. Dacă întâlnirile cu prada care înoată sunt suficient de frecvente, *amoeba* anticipează capturarea formând o depresiune în formă de cupă pe suprafaţa sa, asemănătoare unei mănuşi de baseball.

Naturalistul german Johann Rhumbler a descris o formă mai elaborată de hrănire. Specia mai mică *Amoeba verrucosa* nu are pseudopode proeminente. Aceste organisme sunt atrase de celulele algale verzi filamentoase, pe care reuşesc să le devoreze în ciuda faptului că prada are o lungime de multe ori mai mare decât a lor. Într-o secvenţă tipică de hrănire, o *amoebă* se aşează mai întâi pe mijlocul filamentului şi se înfăşoară în jurul acestuia înainte de a se răspândi în ambele direcţii de-a lungul lungimii sale. Un capăt al *amoebei* se îndoaie şi formează o buclă în filamentul algal. Apoi, *amoeba* se întinde pe filament şi îl îndoaie din nou. Acest proces se repetă până când alga formează o spirală compactă în interiorul corpului *amoebei* şi este digerată.

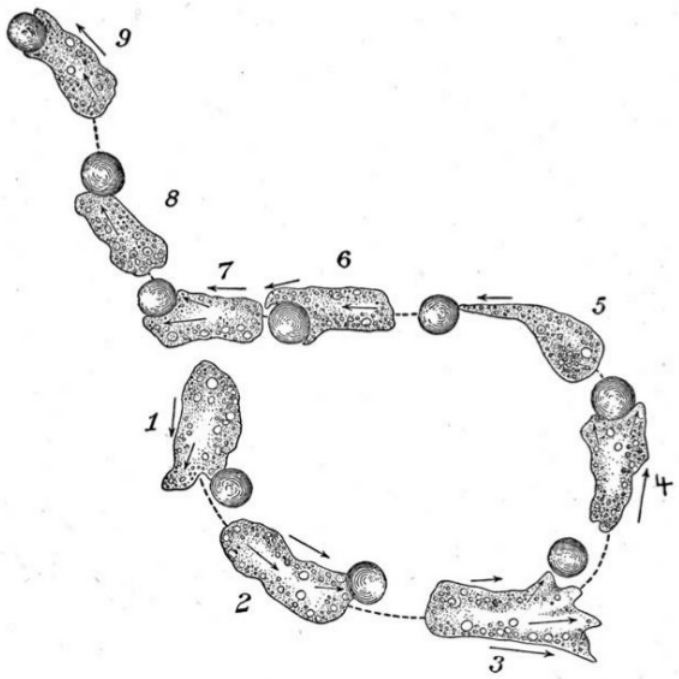


Fig. 1.1. O amoebă încearcă să captureze şi să devoreze chistul mort al unui alt protozoar – o potenţială sursă de hrană. Din Jennings 1906.

În 1908, David Gibbs de la Universitatea Clark a publicat un articol de cercetare intitulat „*Viaţa cotidiană a Amoeba proteus*" în *American Journal of Psychology.* S-ar putea crede că este un loc ciudat pentru a găsi un studiu despre protozoare, dar acest lucru este indicativ pentru modul în care erau privite aceste creaturi simple la acea vreme. Obiectivul lui Gibbs era să descopere dacă *amoebele* au faze distincte de activitate comparabile cu ritmurile observate la animalele superioare. El a înregistrat activităţile celulelor individuale pe perioade de până la patru zile şi nopţi şi nu a găsit dovezi că acestea dormeau la ore regulate (nu este clar cât de mult a dormit el însuşi). Dar Gibbs a descoperit că nivelul şi natura mişcărilor variau de la o oră la alta. *Amebele* continuau activităţi precum „hrănirea cu alge", "deplasarea cu multe pseudopode", "alergarea", "odihna", "divizarea" timp de câteva ore la rând. Era ca şi cum organismele adoptau stări interne distincte, analogice cu foamea, curiozitatea sau oboseala.

Deşi sunt remarcabile, *amoebele* nu se află în vârful complexităţii unicelulare. Această poziţie este ocupată de ciliate şi flagelate. Caracterizate prin prezenţa pe o mare parte a suprafeţei lor a unor cili sau flageli lungi, asemănători părului, aceste organisme includ locuitorii ciudaţi şi exotici ai intestinului termitelor, descrişi la începutul acestui capitol. Multe ciliate, precum *Paramecium*, în formă de papuc, sunt înotători excelenţi şi se mişcă rapid, măturând cu putere particule de hrană (bacterii, în acest caz) în gura lor. *Parameciile* evită obstacolele printr-un dans stilizat în care îşi inversează direcţia, se rotesc printr-un unghi fix şi înoată din nou înainte, repetând

acest proces după cum este necesar. (Voi descrie un mod similar de evitare a obstacolelor la o broască țestoasă robotizată electronică în capitolul următor). De asemenea, se reproduc prin fixarea pe alte *paramecii* și schimbul de material genetic. Un alt ciliat, *Didinium*, înoată ca o seringă de mare viteză, străpungând alte celule cu *proboscisul* său ascuțit și aspirându-le conținutul. Alte forme folosesc grupuri de cili ca aripioare sau chiar ca picioare pentru a se târî pe suprafețe. Doar o mică parte din aceste creaturi au fost studiate în detaliu; cu siguranță mai sunt multe de descoperit.

În mod neașteptat, cele mai complexe comportamente înregistrate până acum la animalele unicelulare au fost observate la organisme atașate de o suprafață, mai degrabă decât la cele care înoată liber. *Stentorul*, în formă de trompetă, își petrece cea mai mare parte a timpului atașat de plante acvatice sau resturi, cu ajutorul unui picior de formă neregulată, încorporat într-un tub transparent de mucus. Corpul său zvelt și cavitatea bucală aplatizată, în formă de disc, sunt căptușite cu cili fini. Bătaia acestor cili creează curenți continui de fluid care transportă particule de dimensiuni adecvate în cavitatea bucală. Animalul decide apoi dacă acestea sunt comestibile sau nu. Particulele de hrană sunt reținute și ingerate, în timp ce particulele nedigerabile sunt expulzate. Organismul se poate, de asemenea, roti sau balansa la capătul tulpinii sale lungi, îndreptând astfel cavitatea bucală în direcții selectate.

Herbert Jennings, cu ochii lui de linx, a dat o descriere detaliată a răspunsului *Stentor roeselii* la stimularea experimentală. Un jet fin de apă pulverizat pe discul deschis a determinat celula să se contracte instantaneu în tubul său. După aproximativ jumătate de minut, animalul s-a extins din nou și cilii și-au reluat activitatea. O a doua aplicare a jetului de apă identic cu primul a fost însă ignorată, iar animalul și-a continuat activitățile de hrănire. Jennings a observat o secvență similară de răspuns „surprinzător”, urmată de o aclimatizare rapidă la o serie întreagă de stimuli, cum ar fi o mică zguduitură a recipientului animalului. Din nou, organismul a dat dovadă de o formă simplă de memorie.

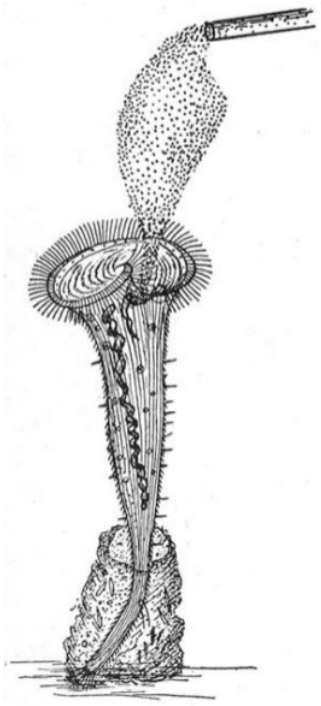


Fig. 1.2. Un nor de particule de colorant roșu este introdus în gura lui Stentor, un protozoar sesil, cu ajutorul unei pipete. Din Jennings 1906.

Jennings a descoperit însă că un stimul potențial dăunător, cum ar fi un nor de particule de colorant roșu carmin introdus în discul de hrănire, provoca o serie mai bogată de acțiuni. La început, *stentorul* nu reacționează, luând particulele neplăcute de carmin în pungă și în gură. După scurt timp, însă, se întoarce într-o parte, îndoind tulpina lungă (întotdeauna în aceeași direcție), ca și cum ar vrea să-și îndepărteze gura din calea norului de particule nocive. Acest lucru se poate repeta:

animalul se răsucește pe tulpină de două sau trei ori în jurul axei sale lungi. Dacă întoarcerea repetată într-o parte nu ameliorează iritația, se încearcă o a doua strategie. Bătaia firelor de păr ciliare de pe corp se inversează brusc în direcție, provocând astfel expulzarea particulelor din disc și din pungă. Inversarea durează doar o clipă, înainte ca curentul obișnuit să fie reluat. Dacă particulele iritante continuă să sosească, inversarea se repetă de două sau trei ori în succesiune rapidă.

Dacă *stentorul* nu reușește să scape de stimulare prin niciuna dintre metodele descrise mai sus, se contractă în tubul său. În acest fel, desigur, scapă de norul dăunător, dar cu prețul pierderii oricărei șanse de a obține hrană. Animalul va rămâne acum în tub aproximativ jumătate de minut înainte de a se extinde din nou cu precauție. Când corpul a atins aproximativ două treimi din lungimea sa inițială, cilii din jurul gurii în formă de disc încep să se desfacă. Ei reiau bătăile, permițând animalului să reia hrănirea.

Ce se întâmplă acum? Să presupunem că curenții de apă transportă din nou granule nocive de carmin în discul de hrănire. Stimulul și toate condițiile externe sunt aceleași, așa că va trece stentorul prin aceeași rutină – se va apleca într-o parte, își va inversa cilii? Nu. Animalul s-a schimbat în urma experienței sale și încearcă o nouă strategie. De data aceasta, imediat ce particulele de carmin ajung în discul său, animalul se contractă complet în tubul său. Secvența se poate repeta de multe ori, animalul extinzându-se cu precauție după un timp și, dacă găsește încă particule, contractându-se din nou. De fiecare dată, rămâne puțin mai mult în tub și pare să fie mai reticent să iasă. În cele din urmă, se contractă violent și repetat în timp ce este încă închis în tubul său, atât de violent încât atașamentul piciorului se rupe și animalul este eliberat. Stentor părăsește tubul și înoată, evitând, dacă este necesar, norul de carmin și alte obstacole, și pornește spre o nouă casă.

La momentul potrivit, micuța creatură se va așeza pe fundul iazului sau recipientului. Apoi se comportă într-un mod ciudat. Discul parțial desfăcut (partea folosită anterior pentru hrănire) este acum folosit ca mijloc de locomoție. *Stentor* se târăște rapid pe teren, urmând toate neregulile suprafeței și părând să o exploreze amănunțit. Acest lucru poate dura ceva timp, animalul părăsind adesea un loc și înotând către altul, explorând grămezile de resturi și suprafețele solide din calea sa.

Poate că zece sau douăzeci de minute mai târziu, este selectată o locație pentru formarea unui nou tub. Pe măsură ce *stentorul* se mișcă, mucusul vâscos este secretat pe suprafața corpului său. Particulele de resturi lipite de mucus sunt trase în urma animalului. După un timp, animalul se oprește și începe să se miște repetat înainte și înapoi. Această mișcare compactează mucusul secretat într-un tub, formând o teacă în care *stentorul* poate trăi. Apoi, piciorul apasă pe resturile de la fundul tubului, unde se lipește cu ajutorul *pseudopodiilor* fine emise de corp. În cele din urmă, *stentorul* se întinde la lungimea maximă și adoptă starea sa obișnuită, cu jumătatea inferioară a corpului închisă într-un tub transparent de mucus. Acum s-a îndepărtat cu succes de locul în care era supus la particule iritante și nocive și s-a stabilit într-o nouă casă.

Întregul model de acțiuni este realizat de un sac membranos umplut cu fluid, cu o lungime mai mică de un milimetru!

La începutul secolului al XX-lea, biologii știau deja că organismele unicelulare sunt capabile să execute secvențe complexe de acțiuni ca răspuns la o mare varietate de stimuli. Toate celulele care trăiesc în libertate, inclusiv bacteriile, *amoebele* și ciliatele, pot detecta substanțele chimice din mediul înconjurător. Ele dobândesc acest simț al gustului și al mirosului, la fel cum noi îl dobândim prin simțul olfactiv, deoarece moleculele din lumea exterioară se lipesc în mod specific de suprafețele lor. Semnalele generate de proteinele din membrană informează apoi celula despre posibile surse de hrană și medii potențial dăunătoare. *Amoebele* se târăsc pe suprafețe și ocolesc obstacolele pe care nu le pot depăși. Specii precum *Vorticella* (o rudă apropiată a *stentorului*) se prăbușesc rapid ca răspuns la tremurături minuscule în apă. În lumea foarte mică, bătăile unui ciliu pot transmite vibrații pe distanțe de sute de diametre celulare. Celulele ar putea folosi magnitudinea și ritmul acestor vibrații transmise prin apă pentru a-și face o idee despre ceea ce se află în vecinătatea lor, ca o formă primitivă de auz. Aproape toate organismele unicelulare răspund la

lumină. Ciliatele, precum *paramecia*, se deplasează către lumina slabă, dar sunt respinse de lumina puternică. Alga unicelulară *Chlamydomonas* are un așa-numit ochi care conține molecule de pigment care îi permit să detecteze direcția luminii incidente. Există chiar și un ciliat numit *Erythropsidium* care își petrece viața atașat de fundul unui iaz, observând lumea printr-un ochi mare echipat cu o lentilă! Ciudat, într-adevăr, deoarece în majoritatea ochilor lentila servește la focalizarea imaginilor pe retină, o proeminență a creierului. Aici nu există retină, nici creier.

Cu alte cuvinte, celulele individuale sunt conștiente de mediul înconjurător. Ele detectează arome chimice, vibrații mecanice, stimuli vizuali, câmpuri electrice și gravitație. Ele răspund mișcându-se sau schimbându-și forma sau starea internă, în mod selectiv, într-o manieră inteligentă. O *amibă* poate distinge imediat un chist *Eugkna* de un grăunte de nisip de aceeași dimensiune și va devora primul, respingând cel de-al doilea. *Parameciile* înotătoare se confruntă continuu cu situații diferite pe care le acceptă mergând înainte sau le resping inversându-și direcția. Aproape orice călător animat trebuie să ia decizii. Când se confruntă cu stimuli multipli de natură posibil conflictuală, celulele trebuie să evalueze opțiunile și să stabilească priorități. Ele trebuie să aleagă în mod activ una dintre numeroasele răspunsuri posibile.

Majoritatea microorganismelor manifestă ceea ce la animalele superioare se numește atenție. O *amibă* sau un *stentor* desprins de pe o suprafață caută în mod activ un nou loc de atașare. În timp ce se angajează în această căutare, ignoră alți stimuli, cum ar fi schimbările de temperatură sau semnalele chimice care produc o reacție imediată la un individ care trăiește în libertate. Într-adevăr, este probabil necesar să existe ceva asemănător atenției, deoarece este de obicei imposibil ca o celulă să reacționeze simultan la două sau mai multe tipuri de stimuli. Folosesc aici termenul de atenție în sens colocvial, așa cum am făcut mai sus cu memoria, pentru a evita ramificațiile psihologice. Aceasta nu este aceeași cu atenția umană.

Aplicarea repetată sau prelungită a aceluiași stimul asupra unui organism unicelular provoacă frecvent o reacție care se modifică în timp. Amintiți-vă că acest lucru se întâmplă atunci când bacteriile *E. coli* întâlnesc o substanță atractivă. Reacția lor imediată este de a-și suprima mișcările, dar dacă stimulul rămâne constant timp de aproximativ un minut, mișcările revin. În mod similar, *stentorul* reacționează inițial evitând violent un jet ușor de apă, dar va ignora în curând stimulul dacă acesta continuă. Schimbările de acest fel sunt descrise ca adaptare sau acomodare, dar constituie și un fel de memorie.

Dacă am fi observat aceste tipare de mișcare la un animal superior, le-am fi atribuit unei stări subiective a organismului, folosind cuvinte precum foame, durere sau frică. Faptul că acestea apar în fragmente minuscule de materie vie, vizibile doar la microscop, ne schimbă modul de utilizare a cuvintelor. Într-adevăr, pare a fi o regulă nescrisă că orice descriere a formelor inferioare de viață ar trebui să evite cu grijă orice mențiune a stărilor subiective. Aparent, ar trebui să le descriem ca și cum obiectele în cauză ar fi inanimate. Dar este acest lucru justificat? Nu este firesc să atribuim acestor creaturi stări și sentimente interne?

Microscopiștii victorieni au discutat îndelung despre aceste probleme și au exprimat majoritatea punctelor de vedere posibile. Pentru un observator profund religios precum William Saville-Kent, diversitatea formelor și mișcărilor observate la microscop era un tribut adus Creatorului. El nu avea motive să cerceteze mai departe originile și motivele, deoarece pentru el acestea erau de inspirație divină. Alfred Binet, psihologul francez care a introdus termenul de coeficient de inteligență (IQ) în vocabular, era un vitalist, crezând că organismele vii posedă proprietăți unice, dar misterioase. În cartea sa din 1888, *Viața psihică a microorganismelor,* el a atribuit senzații și motivații chiar și celor mai simple organisme unicelulare. El a declarat că viața psihologică a început cu protoplasma și a apărut dintr-un „ansamblu de proprietăți care aparțin în mod corespunzător materiei vii și care nu se găsesc niciodată în substanțele inanimate”. Astfel de opinii au fost înlocuite treptat de viziuni mai mecaniciste ale fiziologilor, precum americanul Jacques Loeb. În cartea sa din 1918, Loeb declara: „Deoarece nu știm nimic despre sentimentele și senzațiile animalelor inferioare și suntem și mai puțin capabili să le măsurăm, în prezent nu există

loc pentru ele în știință". Probabil că majoritatea oamenilor de știință din zilele noastre împărtășesc aceeași opinie.

Herbert Jennings, menționat anterior, a adoptat o poziție de mijloc – în opinia mea, cea mai interesantă. În cartea sa din 1906, *The Behavior of the Lower Organisms* (Comportamentul organismelor inferioare), Jennings a recunoscut că experiențele subiective sunt, aproape prin definiție, inaccesibile măsurării obiective. Dar acest lucru nu l-a împiedicat să pună întrebări. Percepe o *amibă* toate tipurile de stimuli pe care îi percepem noi înșine? [Da.] Răspunsurile *amibelor* la astfel de stimuli sunt similare cu cele ale organismelor conștiente? [Da.] Nu ar fi de ajutor pentru o *amibă*, o fiară de pradă, dacă ar fi controlată de impulsuri și impulsuri emoționale analogice cu cele ale organismelor superioare? [El sugerează că da.] Într-adevăr, Jennings adaugă ironic că, dacă o *amibă* ar fi la fel de mare ca o balenă, noi, oamenii, am fi bine să anticipăm mișcările ei pe baza stărilor interne, cum ar fi apetitul!

Ce a vrut să spună Jennings mai exact prin cuvinte precum percepții, impulsuri și emoții atunci când le-a aplicat celulelor individuale? Sugera oare că aceste fragmente de materie vie ar putea avea stări interne, subiective, comparabile în vreun fel cu cele experimentate de oameni? Și legat de acest adjectiv *subiectiv* este cuvântul complicat *conștiință*. Dacă există o experiență subiectivă a plăcerii sau a durerii, nu trebuie să existe un observator intern? Întrebările ridicate de Jennings implică ideea că, dacă prin magie aș putea locui în corpul unui microorganism, aș experimenta sentimente și emoții recognoscibile. Dar are sens acest lucru? Este de conceput ca aceste organisme simple să posede o conștiință a mediului înconjurător care să fie în vreun fel comparabilă cu a noastră?

Acestea nu sunt întrebări noi. Probleme similare au preocupat filosofii de-a lungul secolelor, încă din vremea grecilor antici. Descartes, Spinoza și Leibniz au meditat îndelung asupra naturii emoțiilor și sensibilității animalelor, asupra asemănărilor și diferențelor dintre acestea și senzațiile umane. Opiniile lui René Descartes (1596-1650) au avut o influență deosebită în această privință. Teoria sa privind separarea fundamentală între minte și corp rămâne o piatră de temelie a gândirii intelectuale occidentale. În *Tratatul despre om,* Descartes a declarat că atât animalele, cât și oamenii sunt mașini minunate. Dezvoltând acest argument, el și-a imaginat o mașină umanoidă ipotetică care funcționa cu mecanism de ceasornic sau hidraulic, precum automatele cu mecanism de ceasornic care erau construite atunci în grădinile castelelor și în turnurile cu ceas. În mod similar, anatomiștii vremii, precum Thomas Willis, adoptau frecvent analogii de natură mecanică pentru organele interne și structurile corpului, menționând corzi, frânghii, pompe și valve. Așadar, paralelele cu statuile animate erau irezistibile. „Din acest punct de vedere", scria Descartes, "corpul este considerat o mașinărie care, fiind creată de mâinile lui Dumnezeu, este incomparabil mai bine aranjată și posedă mișcări mult mai admirabile decât oricare dintre cele care pot fi inventate de om".

Deși corpurile animalelor și ale oamenilor pot fi considerate mașini, spunea el, numai oamenii au minte – capacitatea de a gândi și de a vorbi. Descartes susținea că așa trebuie să fie, deoarece dacă caii, albinele și rândunicile ar fi capabile să gândească, atunci ar avea suflete nemuritoare ca și oamenii, iar asta era imposibil. Curios, din punctul nostru de vedere, el nu a negat că animalele posedau alte impulsuri naturale, precum furia, frica și foamea. Se pare că el nu a pus la îndoială natura universală a acestor impulsuri biologice sau trăsăturile comune prin care acestea sunt experimentate. Oamenii se deosebeau prin „sufletul lor rațional", deși ceea ce el înțelegea exact prin suflet este o chestiune controversată. Puterea bisericii la mijlocul secolului al XVII-lea era opresivă; arestarea lui Galileo de către Inchiziția catolică a fost un avertisment pentru toți liber-cugetătorii cu privire la riscurile ereziei. Dar este ironic faptul că Descartes a folosit o mașină umanoidă automată pentru a-și construi argumentele filosofice. Filozofii moderni continuă să se lupte cu probleme similare: pot mașinile să gândească? Vor avea roboții vreodată conștiință?

Pentru René Descartes, originile comportamentului animal erau un mister, parte a forței vitale care distinge ființele vii de materia neînsufletită. Nu avea rost să se întrebe despre experiențele subiective când atât de multe alte lucruri erau încă necunoscute. Dar în 1906, când a fost publicată cartea lui Herbert Jennings, el ar fi înțeles multe dintre mecanismele de bază ale comportamentului. Exista deja o recunoaștere largă a bazei chimice a organismelor biologice.

Chimistul suedez Jacob Berzelius (1779-1848) considera „chimia animală” un obiectiv demn de urmărit şi şi-a declarat aspiraţia „de a găsi un indiciu al chimiei corpului viu prin cunoştinţele chimice ale laboratoarelor noastre”. Substanţele considerate anterior ca fiind unice pentru organismele vii fuseseră fabricate în laborator. Se desfăşurau cercetări asupra abilităţilor aparent misterioase ale extractelor biologice de a provoca schimbări chimice, cum ar fi producerea de alcool din zahăr. Începuse să se contureze o apreciere a substanţelor cruciale pe care Berzelius le numise proteine.

Jennings ar fi cunoscut, de asemenea, baza celulară a organismelor vii, care era larg acceptată la sfârşitul secolului al XIX-lea. Printre contemporanii săi se numărau Edmund Wilson, profesor de zoologie la Universitatea Columbia şi autor al lucrării fundamentale *The Cell in Development and Inheritance* (Celula în dezvoltare şi moştenire), şi microscopistul spaniol Santiago Ramón y Cajal, care, mai mult decât oricine, a demonstrat că sistemul nervos al animalelor superioare este format din celule. Natura electrică a activităţii nervoase, prefigurată de descoperirile lui Luigi Galvani în secolul al XVIII-lea, era, de asemenea, larg acceptată. Folosind electrozi fini şi aparate de înregistrare sensibile, cercetătorii au putut demonstra că celulele nervoase sunt conectate electric: au detectat semnale electrice care se deplasează pe axoni, trecând la alte celule prin joncţiuni numite sinapse.

Pe măsură ce aceste descoperiri au fost făcute, ele au dus la schimbări profunde în viziunea noastră asupra mişcărilor animalelor. Strat după strat, procesele care stau la baza acestora au fost dezvăluite. Reflexele motorii şi acţiunea muşchilor voluntari; procesele senzoriale precum vederea, auzul, simţul tactil şi echilibrul; baza hormonală şi neuronală a emoţiilor, inclusiv frica şi furia; procesele mentale precum plăcerea, excitaţia sexuală, memoria şi învăţarea — toate au fost dezvăluite. În termeni generali, acestea ar putea fi explicate ca rezultând din lanţuri de celule nervoase legate prin conexiuni sinaptice. Natura mecanică a comportamentului animalelor a devenit parte a psihologiei populare.

Luaţi în considerare următorul exemplu, citat în influenta carte a lui Dean Woolridge din 1963, *The Machinery of the Brain*. Viespea solitară *Sphex*, fiind însărcinată, sapă o vizuină pentru a-şi depune ouăle. Apoi caută şi capturează un greiere, înţepându-l în mod inteligent, astfel încât acesta să fie paralizat, dar nu ucis. Târând greierul în vizuină, *Sphex* îşi depune ouăle lângă el, sigilează cu grijă vizuina şi zboară mai departe. Când, la momentul potrivit, ouăle eclozează, larvele se hrănesc cu greierul, care a fost păstrat în stare proaspătă în acest interval, şi în cele din urmă ies la suprafaţă. Pentru un observator uman, această secvenţă pare deliberată şi sagace; viespea mamă pare să aibă un plan de acţiune — o înţelegere a lumii şi a rolului ei în ea.

O examinare mai atentă relevă că aceasta este o iluzie. Rutina normală a viespii la întoarcerea cu greierul paralizat este să-l lase pe pragul vizuinii şi apoi să intre înăuntru — vânătoarea ei poate că a durat ceva timp şi ea trebuie să verifice dacă nu mai sunt şi alţi locuitori. Dacă totul este în regulă, ea se întoarce la intrare şi trage prada paralizată în vizuină. Dar dacă un observator uman intervine în acest moment şi mută în mod deliberat greierul la o mică distanţă în timp ce viespea se află în vizuină, atunci rutina se dereglează. În loc să recupereze pur şi simplu greierul şi să-l tragă imediat în vizuină, aşa cum ar părea logic pentru un observator uman, viespea repetă secvenţa anterioară de acţiuni. Ea trage prada la intrarea în vizuină, apoi intră din nou în vizuină, aparent ignorând faptul că a verificat deja siguranţa acesteia. Dacă greierul este apoi mutat cu câţiva centimetri, viespea îl va trage din nou la intrarea în vizuină şi va reintra pentru o altă verificare. Viespea nu învaţă niciodată... nu realizează niciodată că tocmai a verificat vizuina şi astfel trage greierul direct înăuntru. Într-o ocazie, cercetătorii au observat operaţiunea repetată de patruzeci de ori, întotdeauna cu acelaşi rezultat.

Există multe alte exemple. O albină lucrătoare care a găsit hrană va executa un dans caracteristic când se întoarce la stup, semnalând celorlalte albine direcţia, distanţa, cantitatea şi calitatea sursei îndepărtate. Dar ea poate fi păcălită să execute acelaşi dans în izolare şi în absenţa completă a altor albine, pur şi simplu prin gâdilarea antenelor sale. Acest stimul este suficient pentru a declanşa dansul, chiar dacă acum nu mai are niciun sens. În mod similar, un vierme de mătase întrerupt la jumătatea procesului de ţesere a coconului prin îndepărtarea operei sale reia

procesul ca și cum nimic nu s-ar fi întâmplat. Ea termină conștiincios un cocon incomplet care nu este funcțional.

Nu spun aici că animalele nevertebrate sunt incapabile să învețe. Lucrarea premiată cu Premiul Nobel a omului de știință newyorkez Eric Kandel despre sinapsele modificabile, un element crucial în procesul de învățare, a fost realizată în întregime pe melcul de mare *Aplysia*, un organism primitiv fără coloană vertebrală. Dar este de necontestat că o mare parte din comportamentul lor este programat în același sens ca și în cazul bacteriilor. Instrucțiunile genetice inscripționate în ADN-ul melcului de mare dirijează conexiunile dintre celulele nervoase și musculare. Răspunsurile lor sunt, prin urmare, repetitive și previzibile.

O analiză mai aprofundată întărește impresia de circuit orb. Animalele nevertebrate au mult mai puține celule nervoase decât omologii lor vertebrați, iar aceste celule nervoase sunt adesea relativ mari. Adesea este posibil (de exemplu, la viermii nematode, mușchii de fructe și alte specii) să se identifice aceleași celule nervoase și musculare de la un animal la altul. Celulelor li se pot da nume și pot fi relocate de fiecare dată sub microscop. Ele pot fi penetrate de microelectrozi și se pot înregistra răspunsurile lor electrice caracteristice la stimuli specifici. Experimentatorii pot diseca seturi de celule nervoase și musculare interconectate și pot examina reflexele lor independent de restul organismului. În acest fel, circuitele modelelor simple de activitate pot fi reprezentate grafic ca un circuit electric, cu toate componentele esențiale prezente. Un picior izolat al unui gândac, îndepărtat de restul insectei, dar încă atașat de nervii săi și de o porțiune a cordonului nervos central, se retrage ori de câte ori este stimulat de un fir încălzit. Este greu să te convingi că acest reflex apare din cauza durerii sau a disconfortului. Un fragment din carapacea unui arici de mare, care poartă o parte din multiplii săi ochi, generează un semnal ca răspuns la o umbră, dar este dificil să comparăm acest lucru cu experiența vizuală umană. Pare și mai puțin probabil ca acest fragment de țesut să fi evaluat situația și să fi decis să ia măsuri evazive.

Prin urmare, celulele individuale nu au în mod categoric sentimente sau conștiință asemănătoare celei umane. Ele sunt pur și simplu prea mici și prea simple. Nu numai că nu au un creier cu cortex (care este cu siguranță necesar pentru ca orice experiență subiectivă pe care o recunoaștem să fie posibilă), dar nu au deloc celule nervoase! O *amoebă* solitară nu este cu mult mai mare sau mai complexă din punct de vedere molecular decât oricare dintre miile de celule nervoase sau musculare dintr-un vierme sau dintr-un gândac. Dacă putem reduce răspunsurile unui animal nevertebrat la un circuit stereotipic de conexiuni, asamblat orb în timpul dezvoltării, precum subrutina unui program de computer, atunci cu siguranță putem face același lucru și pentru o *amibă*.

Și totuși, întrebările ridicate de Jennings continuă să ne frământe. Da, respingem posibilitatea existenței conștiinței în aceste organisme simple. Da, suntem de acord să le numim mașini construite din materiale biologice. Dar asta înseamnă că au un statut echivalent cu cel al roboților sintetici construiți din siliciu și metal? Asemănarea comportamentului *parameciilor* sau *amibelor* cu cel al șoarecilor și pisicilor este doar o coincidență?

În ciuda dimensiunilor reduse și a simplității (aparente), organismele unicelulare sunt totuși sisteme funcționale complete. Aș susține că orice animal, mare sau mic, care duce o existență liberă, trebuie să aibă un nivel minim de organizare internă pentru a supraviețui. Trebuie să detecteze și să recunoască caracteristicile importante ale mediului său, să se deplaseze într-o nișă adecvată, să detecteze și să vâneze prada, să simtă și să evite prădătorii, să găsească un partener. O avalanșă de informații pătrunde în astfel de celule în fiecare secundă a existenței lor, prin membrana lor. Aceste informații trebuie asimilate, sortate, codificate. Celula trebuie să aleagă o acțiune integrată, coerentă, care să-i asigure supraviețuirea.

De unde au apărut toate acestea? O posibilitate este că reflexele senzoriale necesare au apărut independent în mai multe rânduri în timpul evoluției. Poate că în celulele unice o cale evolutivă a dus la reflexe sub forma unor cascade de reacții biochimice, în timp ce la animalele multicelulare o cale istorică complet diferită a dus la rețele de celule nervoase și musculare. Poate că acestea au fost evenimente independente, fără nicio legătură directă între ele. Sau ar putea fi – având în vedere rețeaua perfectă care leagă toate formele de viață – că aceste două strategii sunt

fundamental legate? Este posibil ca o *amibă* să posede, într-o formă extrem de redusă şi primitivă, unele dintre mecanismele care mediază simţul mediului şi al sinelui la oameni? Ce cunoştinţe are o celulă despre ea însăşi? Este complet întuneric acolo, un spaţiu negru plin de maşinaţii moleculare oarbe? Sau ar putea acea suspensie apoasă să conţină o scânteie de emoţie, un prototip de conştiinţă?

Reexaminând aceste probleme, avem multe avantaje faţă de Herbert Jennings. Acum avem o idee mult mai clară despre procesele neuronale care stau la baza formelor simple de comportament animal şi chiar (în ciuda dezbaterilor şi controverselor) a conştiinţei umane. Aşadar, este posibil ca, pornind de la circuitele neuronale ale creierului uman, să putem identifica elemente comune în reţelele biochimice ale celulelor individuale. La celălalt capăt al scalei (ceea ce ar fi fost o revelaţie şi mai mare pentru Jennings) se află înţelegerea noastră actuală a bazelor moleculare ale vieţii. Acum avem o cunoaştere bogată a celulelor şi a multitudinii de molecule pe care le conţin. Putem urmări reacţiile individuale, pas cu pas, pe măsură ce o celulă detectează şi răspunde la mediul său, localizează şi capturează prada. Nu ne va ajuta acest lucru? Cu siguranţă, prin disecarea bazei moleculare a detectării senzoriale, a discriminării, a deciziei şi a foamei în celulele vii, putem afla mai multe despre autocunoaşterea lor.

Dar mai există o altă sursă de informaţii noi care ne va ghida. În secolul al XX-lea, oamenii au creat o nouă lume a computerelor şi a roboţilor electronici. Unele dintre aceste maşini pe bază de siliciu acţionează şi se comportă într-un mod care seamănă foarte mult cu cel al organismelor vii. Cercetătorii de astăzi folosesc în mod obişnuit computerele pentru a simula activităţile unor părţi ale creierului şi, din ce în ce mai mult, lanţurile de reacţii din interiorul celulelor. Putem construi roboţi care să reproducă mişcarea salamandrelor şi activităţile comune ale termitelor. Pare plauzibil ca acest domeniu vast şi activ, de neimaginat acum o sută de ani, să ne ofere indicii esenţiale. Poate că inteligenţa artificială bazată pe computere ne poate ajuta să înţelegem lumea organismelor reale. Cu siguranţă, noţiunea generală de calculabilitate ne va ajuta să descifrăm baza moleculară a modului în care acţionează celulele.

Doi - Viață simulată

O formă de viață ciudată descoperită mâine pe o planetă îndepărtată ar transforma biologia. Toate noțiunile noastre despre originile vieții se bazează pe un singur exemplu, astfel încât este imposibil să spunem care caracteristici sunt inevitabile și care sunt accidente istorice. Poate exista o formă de viață fără ADN și proteine? Este necesar să existe molecule mari formate din polimeri (lanțuri) de subunități mai mici pentru a codifica informații și a îndeplini sarcini chimice? Sau ar putea exista soluții radical diferite la problemele creșterii și reproducerii, poate folosind o chimie total diferită... sau deloc chimie? De aceea, un organism extraterestru ar fi o astfel de revelație. Oferind un contra-exemplu, ar arunca lumină, ca într-o oglindă de mână, asupra lumii naturale a Pământului.

Nu există încă insecte marțiene, dar avem mașini care gândesc. Calculatoarele, roboții și alte creații similare ale minții umane, despre care unii vizionari cred că vor cuceri în cele din urmă lumea, au multe să ne învețe despre sistemele vii. În primul rând, este vorba despre calcul. Într-o placă de circuit sau într-un microcip, seturi de elemente logice conectate în rețele precise execută procese logice definite, repetând aceleași pași simpli la nesfârșit. Același lucru se întâmplă într-o celulă vie, cu excepția faptului că elementele sunt acum molecule în loc de tranzistori, iar iterațiile oarbe pe care le execută sunt chimice, nu electrice.

La un nivel superior, există similitudinea mult comentată dintre computere și creiere. Ambele sunt alcătuite din multiple componente conectate în rețele. Ambele transportă semnale digitale sub formă de impulsuri electrice, procesează informații și stochează amintiri. Gândiți-vă la jucăriile și jocurile pe computer. Acele figuri animate pixelate de pe ecranul dvs., roboții care se agită pe covorul din sufragerie, par aproape vii. Ele sunt într-adevăr o nouă formă de viață și una care a avut un succes extraordinar în termeni numerici: din păcate, sunt mult mai multe decât elefanții sau panda. Deci, este logic să analizăm mai atent cum sunt construite, de ce se comportă așa cum o fac și de ce suntem atât de ușor induși în eroare să credem că sunt reale.

În 1979, un tânăr programator japonez, Toru Iwatani, a fost însărcinat de compania sa, Namco, să creeze un joc video. Toru voia să se îndepărteze de nave spațiale extraterestre, arme și explozii și să proiecteze ceva care să placă atât femeilor, cât și bărbaților. Inspirația i-a venit la ora prânzului, în timp ce mânca o pizza în cantina companiei. După ce a consumat o felie, s-a gândit că pizza rămasă sugera o formă simplă (ușor de reprezentat în acele vremuri cu pixeli limitați) și o poveste bazată pe mâncare. Numele original al invenției sale era PuckMan, derivat dintr-o expresie argotică japoneză care înseamnă *a devora*. Câțiva ani mai târziu, Midway a licențiat jocul pentru distribuție în America, schimbând numele din PuckMan în PacMan, se pare pentru a descuraja vulgaritatea.

În formatul clasic al jocului, folosești un joystick pentru a mișca un PacMan într-un labirint. Pe măsură ce PacMan se deplasează, întâlnește rânduri de butoane pe care le adună fără efort în gură. Fiecare buton adaugă puncte la scorul tău, iar dacă PacMan reușește să le mănânce pe toate, avansezi la nivelul următor. O poveste primordială de tipul „băiatul întâlnește fata” se desfășoară pe măsură ce fiecare nivel este atins: „Se întâlnesc”... „Urmărirea”... „Sărutul”... „Junior”. Dar trecerea PacMan-ului tău prin labirint nu este simplă: el este provocat continuu de patru fantome: Inky, Blinky, Pinky și Clyde. Acestea îl urmăresc pe PacMan, iar dacă îl prind, pierzi o viață. Când pierzi toate viețile, jocul se termină. Dar poți inversa temporar urmărirea hrănindu-ți PacMan-ul cu hrană energizantă: ghidează-l către unul dintre semnalele luminoase din labirint și, când îl devorează, el dobândește, deși temporar, puterea de a mânca fantomele.

O metaforă pentru viața reală, jocul reprezintă nu numai conflictul și supraviețuirea, ci și crearea de bogăție. Fiecare buton pe care îl mănânci se adaugă la scorul tău și există și alte recompense. Ocazional, apare o pară, o căpșună, o banană sau un covrig și pășește hotărât și zgomotos prin labirint. Dacă reușești să prinzi și să mănânci una dintre aceste delicatese fără a fi prins de fantomă, îți crești enorm scorul — ca și cum ai primi o moștenire sau ai face o avere pe bursă. Această versiune originală simplă de arcade, construită din pixeli intermitenți pe un labirint întunecat, a fost înlocuită în anii următori de o constelație de succesori eleganți: sfere

tridimensionale strălucitoare cu guri crude, fantome care cântă, oale cu aur care înlocuiesc căpşunile. Programatorii care au urmat au adăugat o mie de dispozitive grafice speciale şi scene diferite. Şi totuşi, esenţa jocului rămâne aceeaşi.

Care este secretul său? Ce face ca acest joc şi multe altele similare să fie atât de captivante pentru milioane de jucători din întreaga lume? Obiectiv vorbind, nu este altceva decât un ecran de computer plin de pixeli intermitenţi. Răspunsul evident este că pixelii formează figuri care seamănă cu creaturi vii, deşi într-o manieră distorsionată. Ele par să se mişte cu motivaţie şi scop. Constrânşi între pereţii labirintului, fantomele iau în mod continuu decizii de a vira la stânga sau la dreapta, dar întotdeauna cu intenţii malefice. Scopul lor în viaţă este clar: ori de câte ori apare ocazia, se vor îndrepta în direcţia PacMan, ca nişte *amoebe* înfometate care se apropie de un *parameciu*. Şi de ce sunt captivat de această farsă evidentă? Poate pentru că se conectează cu ceva din creierul meu, o asociere primitivă pe care o fac între mişcare şi viaţă. Motilitatea direcţionată şi receptivă a fantomelor îmi sugerează existenţa unei conştiinţe. Am un sentiment înnăscut că orice corp care se mişcă, caută, ezită, urmăreşte sau aleargă trebuie să aibă o viaţă interioară. Acest instinct străvechi este atât de puternic încât sunt capabil, pentru scurt timp şi în scopul divertismentului, să-mi suspend neîncrederea. Acesta este motivul pentru care, cu siguranţă, sunt capabil să atribui unui sistem de pixeli intermitenţi pe un ecran calitatea vieţii. Este departe de pădurea sau savana în care aceste reflexe au evoluat, dar amprenta este încă acolo.

Povestea nu se opreşte aici. Observaţi un copil de trei ani care se joacă cu un model de dinozaur sau o păpuşă şi veţi vedea şi auzi că copilul s-a identificat cu jucăria. „Vin. Ha-ha... O să te mănânc! Nu arăt bine?"

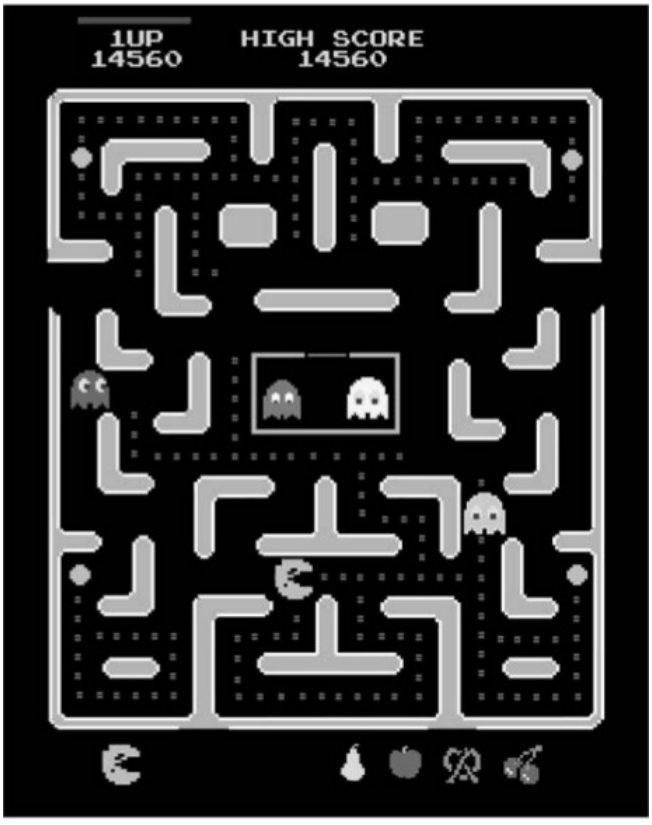


Fig. 2.1. Un joc PacMan în desfăşurare.

În mod similar, PacMan, care fuge prin labirint urmărit de fantome, întărit de o dietă constantă de butoane şi o infuzie ocazională de adrenalină dintr-o căpşună, nu este altul decât propria ta persoană sub formă de reprezentant. În timp ce accelerează pe culoare, virând încoace şi încolo, PacMan răspunde la semnalele tale mentale. El este o extensie a corpului tău, o continuare a mâinii tale pe joystick, reprezentantul tău în spaţiul virtual. Programele moderne sofisticate au reprezentări realiste ale formelor umane realiste care merg şi vorbesc pe ecran. Dar ecuaţia mentală

de bază este aceeași. PacMan nu numai că afișează motilitatea ezitantă asociată formelor de viață conștiente, ci o face în acord cu starea ta mentală.

Ce legătură are acest joc cu celulele vii? Ideea este că, pentru un observator care stă în fața unui ecran, mișcările lui PacMan și ale fantomelor nu sunt atât de diferite de cele ale unei *amoebe* prădătoare. Fiecare transmite mesaje tacite creierului uman despre independența imaginilor. Instinctiv știi cine este prădătorul și cine este prada și, în mod inconștient, atribui motivații și chiar sentimente imaginilor de pe retină. Dar, deoarece PacMan, spre deosebire de *amoeba*, este o construcție umană, poți ști în mod explicit ce instrucțiuni urmează. PacMan urmează reguli scrise în linii de cod computerizat care specifică ce face în orice situație imaginabilă. Undeva în conținutul apos al unui *parameciu* sau al unei *amoebe* trebuie să existe ceva care funcționează în mod similar – nu o replică exactă a circuitului, nu construit din aceleași materiale sau care funcționează în același mod, ci echivalentul său logic.

Jocul original PacMan a fost scris în cod mașină – un format foarte condensat, necesar din cauza limitărilor severe ale memoriei computerului la acea vreme. Dar știm din alte jocuri că doar câteva sute de linii de cod sunt suficiente pentru a genera o activitate realistă, cel puțin la un nivel rudimentar. De fapt, unul dintre cele mai vechi și mai transparente exemple a fost o implementare fizică care a devenit cunoscută sub numele de *Grey Walter's Tortoise*.

William Grey Walter era un neurofiziolog din Cambridge care, la începutul anilor 1940, s-a trezit directorul unui mic institut de cercetare din Bristol. Principalul său subiect de cercetare era electroencefalografia, înregistrarea undelor electrice de pe scalpul unui pacient. Aceasta este în mare măsură o „perspectivă din exterior” – o încercare de a deduce evenimentele care au loc în interiorul creierului din influențele lor externe. Probabil frustrat de natura pasivă a instrumentului său de cercetare, Walter a început să construiască, în jurul anului 1943, în colaborare cu soția sa Vivian, dispozitive mecanice capabile de mobilitate independentă. Erau roboți foarte simpli, construiți cu un buget foarte redus, adecvat Angliei din timpul războiului. Soții Walter au folosit tuburi mici de la un radio, roți și angrenaje de la ceasuri vechi și contoare de gaz, precum și o baterie de aparat auditiv. Roboții aveau aproximativ dimensiunea unei cutii de pantofi, fiecare având o carapace din plastic în formă de cupolă montată pe roți și un singur ochi pe un gât scurt și proeminent. Arătau oarecum ca niște broaște țestoase, iar Grey Walter i-a numit „broaște țestoase”, referindu-se la pasajul din *Alice în Țara Minunilor* în care Mock Turtle spune: „L-am numit Tortoise pentru că ne-a învățat.” În ciuda designului lor simplu, broaștele țestoase au dat dovadă de instincte de orientare și de modele de mișcare captivante și ezitante.

Au construit mai multe versiuni cu un design general similar. Broaștele țestoase se deplasau pe trei roți, cea din față asigurând atât direcția, cât și propulsia. Sub carapace se aflau două motoare independente, unul rotind volanul, iar celălalt propulsând robotul înainte. Informațiile senzoriale erau furnizate broaștei țestoase de ochiul sensibil la lumină montat pe cap și de un detector de lovituri montat între carapace și șasiu. În absența unui stimul luminos adecvat – în arena întunecată a incintei sale – broasca țestoasă explora împrejurimile. Motorul de direcție care se rotea continuu îi conferea creaturii un mers ciclic, în timp ce ochiul fotoelectric privea în toate direcțiile pe rând. Acest proces de scanare și sincronizarea sa cu mecanismul de direcție permiteau broaștei țestoase să rămână alertă la posibilitatea apariției luminii și să evite multe obstacole. Dacă broasca țestoasă se lovea de un obstacol, mersul său devenea o succesiune de lovituri, retrageri și pași laterali până când obstacolul era împins la o parte sau ocolit. Aceste oscilații persistau câteva secunde după ce obstacolul era lăsat în urmă, astfel încât broasca țestoasă era sigură că se îndepărta suficient.

Când o broască țestoasă vedea lumina – adică atunci când fotocelula sa genera un semnal – mecanismul de direcție oprea rotația și broasca țestoasă se deplasa în linie dreaptă către sursa de lumină. Grey Walter a comparat acest fenomen cu tropismul simplu al unei molii atrase de lumină. (După ce ați citit capitolul I, ați putea să-l comparați cu o bacterie atrasă de o sursă îndepărtată de nutrienți.) Dar, spre deosebire de o molie sau o bacterie, broasca țestoasă nu ajungea niciodată la sursa de atracție. Când strălucirea sursei de lumină îndepărtate depășea o anumită valoare – comparabilă cu cea a unei lanterne aflate la aproximativ zece centimetri distanță – mecanismul său

de direcție era activat din nou, de data aceasta la viteză dublă. Creatura se îndepărta brusc, ca și cum ar fi căutat o locație mai favorabilă. Răspunzând la o singură sursă de lumină, broasca țestoasă se învârtea în cerc, mai întâi avansând, apoi retrăgându-se. Dacă o altă sursă era situată mai departe, robotul vizita mai întâi una, apoi cealaltă, țesând o cale între cele două.

Grey Walter a proiectat un țarc pentru broască țestoasă, care conținea și o mică cușcă pentru câini. La intrarea în cușcă era atașată o lampă de 20 de wați, iar în interior se afla un încărcător de baterii. Când bateriile broaștei țestoase erau bine încărcate, aceasta era atrasă de cușcă de la distanță, dar la pragul acesteia intensitatea luminii era suficientă pentru a activa răspunsul de respingere. Cu toate acestea, dacă bateriile broaștei țestoase se descărcau, sensibilitatea acesteia la lumină scădea și modelul său de mișcare se schimba. Acum, dacă creatura se afla la intrarea în cușca sa, era atrasă să intre. Odată ajunsă înăuntru, putea intra în contact cu încărcătorul și își putea reîncărca bateria. Pe măsură ce curentul trecea prin broască țestoasă, toate mișcările erau suspendate până când tensiunea bateriei creștea la maxim. Apoi, circuitele de răspuns erau activate din nou. Mica creatură găsea acum lumina respingătoare și se îndepărta în piruete pentru noi aventuri.

Grey Walter a adăugat o mică lumină în partea din față a broaștei țestoase, conectată la circuitul motorului de direcție. Intenția sa inițială era să indice când motorul de direcție funcționa, dar apoi a descoperit că aceasta adăuga un dans curios. O broască țestoasă cu o lumină pe cap care întâlnea o oglindă pâlpâia și dansa ca și cum își recunoștea propria imagine. Mașina era mai întâi atrasă de reflexia propriei lumini, dar apoi, în momentul în care motorul de direcție se oprea, era respinsă de stingerea luminii. Două broaște țestoase care se întâlneau față în față erau afectate într-un mod și mai ciudat. Fiecare era atrasă de lumina celeilalte, dar chiar actul de detectare a determinat stingerea propriei surse de atracție. Astfel, cele două sisteme au intrat într-o oscilație reciprocă, ducând în final la o retragere solemnă. Când întâlnirea avea loc din lateral sau din spate, fiecare o considera pe cealaltă ca pe un obstacol. Broaștele țestoase care se luptau pentru ocuparea unui cuib de încărcare a bateriilor au prezentat un *pas de deux* și mai complex.

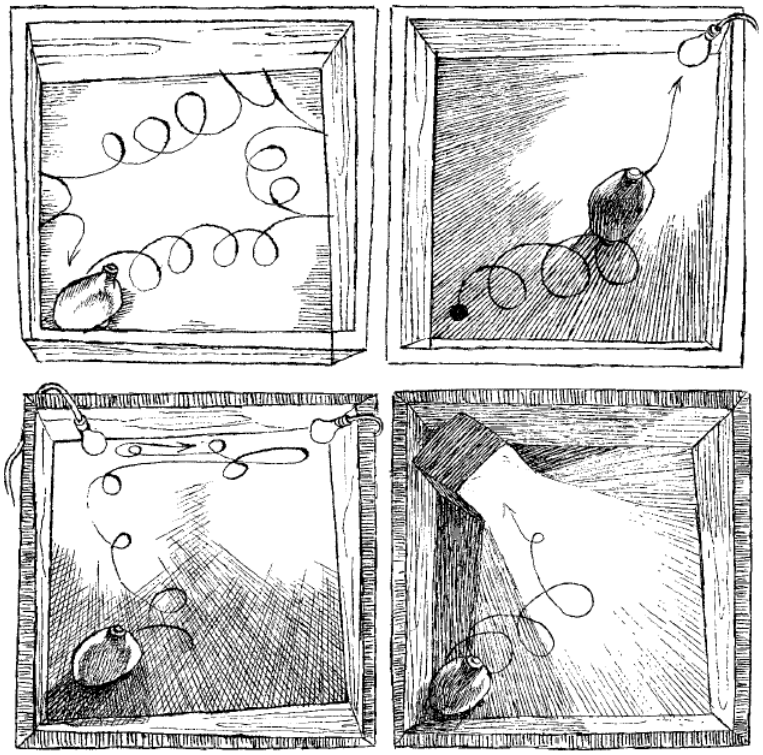


Fig. 2.2. Roboți broaște țestoase căutând lumina și evitând obstacolele. Din Walter 1950. Art © Estate of Bernarda Bryson Shahn/Licensed by VAGA, New York, NY.

Grey și Vivian Walter au descris alte evoluții ale micilor lor creaturi. De fapt, ei au creat chiar și o a doua „specie” de broască țestoasă. Prima versiune a fost numită *Machina speculatrix* datorită tendinței sale de a rătăci și explora. Mișcările sale erau complicate și imprevizibile, dar nu

arătau niciun semn de învățare din experiență. În încercarea de a remedia această omisiune, soții Walter au dezvoltat un al doilea tip de robot bazat pe primul și l-au numit *Machina docilis* (din latină, "care poate fi învățat"). Acesta avea capacitatea senzorială suplimentară de a detecta sunetul unui fluier. De asemenea, avea un circuit intern puțin mai elaborat, care permitea amestecarea semnalului de la fluier cu semnalele de la „ochiul" fotocelulei sau de la detectorul de lovituri. *M. docilis* putea fi într-adevăr antrenat să asocieze sunetul unui fluier cu prezența unei lumini externe. Fluierul era suflat chiar înainte ca lumina să fie văzută și, după zece sau douăzeci de repetări, animalul metalic venea la fluier ca și cum ar fi fost o lumină. Într-un al doilea program de antrenament, fluierul era suflat chiar în momentul în care modelul se lovea de un obstacol. După o perioadă de antrenament, fluierul de avertizare putea declanșa singur retragerea și evitarea.

Grey Walter avea o interpretare liberală, chiar naivă, a activităților roboților săi. El a tras paralele între munca sa și studiile clasice ale reflexelor condiționate realizate de fiziologul rus Ivan Petrovich Pavlov. În aceste experimente binecunoscute, Pavlov a antrenat câini să asocieze un reflex simplu, cum ar fi fluxul de salivă sau retragerea unui picior, cu un stimul condiționat, cum ar fi lumina sau sunetul unui clopoțel. Dacă un clopoțel era sunat în mod repetat înainte ca mâncarea să fie prezentată unui câine flămând, atunci câinele saliva în cele din urmă (reflexul) doar auzind clopoțelul (stimulul condiționat). În mod similar, Walter considera capacitatea *Machina docilis* de a căuta lumina ca fiind un reflex simplu, iar fluierul ca fiind un stimul necorelat care a devenit asociat cu reflexul prin antrenament. În explorări ulterioare, el a testat broaște țestoase pentru care sunetul unui fluier oprea inițial toate motoarele, asemănător înghețării instinctive pe care multe animale o manifestă ca răspuns la foame. Conectarea suplimentară a conexiunilor a permis apoi condiționarea acestui nou răspuns, astfel încât creatura să poată „învăța" din nou că fluierul însemna lumină (și, prin urmare, potențial hrană).

Ce era această cablare? Cum funcționau broaștele țestoase? Obiectivul declarat al lui Grey Walter era să facă circuitele electronice care controlau broasca țestoasă cât mai simple și transparente posibil. Construit în era pre-tranzistorilor, circuitul se baza pe tuburi cu vid (numite valve în Regatul Unit) — recipiente de sticlă asemănătoare becurilor, care conțin un filament încălzit. Filamentul produce un flux de electroni care se deplasează prin tubul vidat către un electrod încărcat pozitiv la celălalt capăt, creând astfel un curent electric. Spre deosebire de un bec, însă, fluxul de electroni dintr-un tub vidat este făcut să treacă, la jumătatea drumului, printr-un ecran metalic subțire, asemănător unei site. Ecranul este conectat la alte părți ale circuitului extern și, pe măsură ce tensiunea se modifică, respinge sau accelerează electronii care trec prin tub. Esențial este faptul că o mică modificare a tensiunii pe ecran produce modificări mari ale curentului care trece prin tub. Cu alte cuvinte, tubul acționează ca un amplificator (la fel ca tranzistoarele actuale).

Tensiunile mici amplificate de tuburile cu vid proveneau de la cele două „detectoare de senzori" — celula fotoelectrică sensibilă la lumină de pe capul rotativ și detectorul de lovituri montat în partea centrală a mașinii. Datorită diverselor conexiuni și comutatoare, tensiunile de la acești senzori se modificau în funcție de mediul înconjurător al broaștei țestoase. Dacă lumina moderată intra în celula fotoelectrică, broasca țestoasă se îndrepta spre ea, dar se retrăgea dacă intensitatea depășea o anumită valoare – starea de orbire. Coliziunile, detectate de detectorul de lovituri, transformau circuitul dintr-un simplu amplificator într-un oscilator: broasca țestoasă se mișca atunci înainte și înapoi în mod aleatoriu până când depășea obstacolul. Când întâlnea un obstacol în întuneric, manevra de evitare era efectuată într-un mod liniștit, în timp ce, dacă în apropiere se afla o lumină atractivă, mișcările deveneau mai urgente.

Acesta nu este în niciun caz un circuit complicat – doi senzori, două tranzistoare echivalente, două comutatoare releu. Seria de pași logici pe care îi parcurge, privită ca un diagramă, este aproximativ la nivelul de sofisticare pe care îl puteți găsi astăzi într-un fierbător electric sau o periuță de dinți de uz casnic. Proiectarea *Machina docilis*, robotul care era capabil să învețe, era doar puțin mai elaborată. Avea în plus un microfon pentru a detecta fluierul de antrenament și câteva tuburi și comutatoare cu vid, permițând combinarea semnalelor cu alte activități senzoriale și motorii. Dar, după standardele moderne, și acest lucru era trivial. Activitatea aparent orientată spre

un scop a broaștei țestoase – capacitatea sa de a învăța, mișcările sale capricioase, reacțiile sale la oglinzi, interacțiunile sale cu alte broaște țestoase – era generată de secvențe scurte de procese logice elementare. În acești termeni, broaștele țestoase ale lui Grey Walter erau semnificativ mai puțin inteligente decât o mașină de spălat!

Ar putea fi același lucru valabil și pentru o *amoebă* sau un *stentor*?

Ideea că formele și mișcările complicate pot avea origini simple nu este deloc nouă. Un fragment de frunză atârnat de un fir de pânză de păianjen se învârte în colțul întunecat al unui șopron; o ramură de copac scufundată se mișcă și dansează în apele revărsate ale unui râu — obiecte precum acestea se mișcă rapid și imprevizibil. Mișcarea lor respectă legile gravitației și hidrodinamicii, dar privite de la distanță sau în condiții de lumină slabă, ne pot induce în eroare, făcându-ne să credem că sunt vii.

La sfârșitul secolului al XIX-lea, observatorii au atras atenția asupra fenomenelor *motile* produse de substanțele chimice. Fragmente mici de camfor care plutesc pe apă, de exemplu, se mișcă ici-colo ca niște păianjeni de apă pe un iaz. Picăturile de alcool de pe o farfurie încălzită pe o parte se adună spre acea parte, iar picăturile de ulei se mișcă în direcția opusă. Picăturile mici de mercur din acidul azotic diluat se mișcă în mod intenționat pe distanțe lungi spre un cristal de dicromat de potasiu. Într-adevăr, a existat odată o teorie conform căreia motilitatea *amoebelor* și a altor celule este determinată de schimbări ale tensiunii superficiale similare cu cele observate în unele sisteme chimice. Observatori cu ochi ageri, precum Herbert Jennings, au demontat rapid această idee, iar astăzi nimeni nu mai ia în considerare această teorie (deși rămâne adevărat faptul că interacțiunile dintre celulele vii și substraturile lor nu sunt pe deplin înțelese).

Îmi amintesc o expoziție la *Exploratorium* din San Francisco care consta într-un mare pendul rotativ cu trei brațe în formă de **T** aplatizat, montat pe un ax. Fiecare braț avea un segment terminal flexibil care se putea balanța independent, ca un bici. Întregul ansamblu – proiectat și realizat de artistul și omul de știință Ned Kahn – era închis într-o vitrină cu fațadă din sticlă. Cu excepția faptului că axul ieșea din vitrină și se termina într-o roată metalică solidă, ca ceva proiectat pentru un submarin sau un tun antiaerian. Dacă roteați roata cu putere, pendulul se învârtea violent ca un întreg. Dar, pe măsură ce rotația încetinea, unul dintre cele trei biciuri ieșea brusc din sincronizare și se învârtea într-o direcție diferită. Apoi pendulul ezita și se mișca brusc într-o parte și în alta, uneori chiar inversând complet direcția de rotație. Mișcările sale păreau acum complet imprevizibile și aleatorii, și totuși se știa că trebuiau să se supună legilor inevitabile ale fizicii.

Scopul expoziției *Exploratorium* era de a ilustra haosul: rezultate complexe și imprevizibile produse de executarea repetată a unor reguli simple. Sistemele haotice urmează secvențe liniare de pași definiți, dar sunt extrem de sensibile la condițiile inițiale. Deși, în principiu, este posibil să se prevadă cu precizie rezultatul lor, în practică acest lucru este imposibil, deoarece nu putem defini condițiile cu suficientă acuratețe. O altă caracteristică a sistemelor haotice este că, deși imprevizibile, ele revin adesea la anumite tipare de mișcare. Dacă vă jucați cu pendulul cu trei brațe suficient de mult timp, veți ajunge să recunoașteți anumite obiceiuri sau motive. Există caruselul energetic, în care întregul aparat se învârte cu viteză mare; polițistul rutier, cu trei brațe staționare și un singur braț care se rotește ca și cum ar controla o intersecție de autobuze; piesa de conversație, cu acțiunea care se mută repetat de la o parte la alta, ca și cum diferitele părți ar fi angajate într-un dialog. Bătăile precise ale inimii, orbita exactă a unei planete în jurul soarelui sunt alte sisteme haotice care apar în mod natural. Și ele rătăcesc în mod imprevizibil, dar se întorc mereu la aceleași tipare.

Deci, din punct de vedere matematic sau computațional, este ușor de înțeles cum un robot se poate mișca într-un mod imprevizibil, aparent motivat. Urmăriți cablajul unei broaște țestoase robotizate și întrebați ce se întâmplă când tensiunea crește, și veți descoperi un set de reguli, cum ar fi: avansați înainte, dacă nu vi se indică altfel; dacă ÎNTÂLNIȚI O LUMINĂ, OPRIȚI-VĂ DIN ROTIRE, DAR CONTINUAȚI SĂ VĂ MIȘCAȚI. Repetarea mecanică a acestor reguli, precum interacțiunea dinamică dintre părțile unui pendul cu trei picioare, este suficientă pentru a crea modele interesante de mișcare. Acest lucru este valabil chiar și dacă mediul nu se schimbă. Dacă se

schimbă – dacă vreuna dintre influenţele externe, cum ar fi o sursă de lumină sau forma terenului, fluctuează în mod neregulat – răspunsurile robotului vor fi şi mai greu de prevăzut.

Eminentul cercetător în domeniul creierului Valentino Braitenberg, în cartea sa fermecătoare din 1987, *Vehicles*, le-a cerut cititorilor să-şi imagineze o serie de maşini ipotetice care funcţionează autonom, în mare parte similare cu ţestoasele lui Grey Walter, dar cu un nivel mai ridicat de complexitate în ceea ce priveşte designul. El a arătat că, pe măsură ce numărul senzorilor, motoarelor şi conexiunilor creştea, creştea şi gama şi sofisticarea aparentă a activităţilor lor. Dacă nu cunoşteai deja principiile care stau la baza funcţionării vehiculelor, spunea Braitenberg, ai fi putut vedea în acţiunile lor dovezi de agresivitate, iubire, previziune şi chiar optimism. El a concluzionat că este mult mai dificil să deduci structura internă din observarea comportamentului decât să creezi structura care determină comportamentul în primul rând.

Setul de reguli încorporate în cablajul broaştei ţestoase a lui Grey Walter seamănă destul de mult cu o formulă matematică. Poate că aţi întâlnit puzzle-uri care încep astfel: „Gândiţi-vă la un număr, înmulţiţi-l cu el însuşi, apoi scădeţi 5 din total” şi se termină cu întrebarea care este numărul final. Acest set de instrucţiuni poate fi scris sub formă algebrică. Deci, dacă scrieţi **x** ca fiind numărul la care v-aţi gândit iniţial, atunci răspunsul final, **y**, poate fi reprezentat printr-o ecuaţie simplă:

$$y= x^2 - 5$$

Liniile de cod ale unui program de calculator sunt un alt exemplu. Progresul unui PacMan prin labirintul său va respecta instrucţiuni codificate de genul: DACĂ SE APASĂ TASTA SĂGEATĂ DREAPTA, DEPLASEAZĂ-TE ÎN DREAPTA... DACĂ GĂSEŞTI UN BUTON, ÎNLĂTURĂ-L ŞI ADUNĂ 10 LA SCOR... DACĂ FANTOMA 2 SE DEPLASEAZĂ ÎN SPAŢIUL TĂU, ŞTERGE O VIAŢĂ... DACĂ MAI AI UNA SAU MAI MULTE VIEŢI, REVIN LA POZIŢIA DE START.

Ideea mea este că fiecare dintre aceste situaţii reprezintă un fel de calcul. În fiecare caz, există un set de instrucţiuni, sau algoritm, care trebuie citit în ordine. Şi există ceea ce s-ar putea numi un calculator — un circuit electric, un program de calculator sau un creier — care acţionează pe baza acestor instrucţiuni.

Calculatorul preia câte o instrucţiune din algoritm şi o utilizează pentru a-şi modifica starea. Starea unui robot broască ţestoasă, de exemplu, este poziţia sa în arenă şi direcţia în care este orientat în orice moment. Acesta primeşte un flux de date de la fotodetector şi detectorul de lovituri. La intervale regulate, robotul citeşte aceste date şi le pune împreună cu ajutorul algoritmilor din circuitul său electronic. După efectuarea a ceea ce este, de fapt, un calcul, circuitul activează motoarele pentru a se deplasa înainte, a se întoarce sau a se retrage. La fel se întâmplă şi când efectuaţi un calcul mental. Algoritmul este acum seria de instrucţiuni pentru a adăuga asta sau a înmulţi aia. Calculatorul în acest caz este creierul tău, iar „starea” lui este răspunsul pe care îl obţii după fiecare adunare, scădere sau înmulţire. În cele din urmă, în jocul PacMan, algoritmul este seria de mişcări pe care jucătorul le face cu joystick-ul. Calculatorul aici este programul, iar stările sunt poziţiile instantanee ale PacMan-ului, fantomelor şi tuturor celorlalte elemente din labirint.

În lucrarea sa *Lectures on Computation*, renumitul fizician Richard Feynman de la Caltech vorbeşte despre noţiunea generală de calcul. El vorbeşte despre funcţionarii care efectuează operaţii logice simple prin sortarea datelor pe fişe; operaţii aritmetice efectuate cu pietricele (gândiţi-vă la un abac); maşini de calcul universale care se deplasează de-a lungul unei benzi şi îşi modifică următoarea acţiune în funcţie de ceea ce este scris pe bandă. El descrie chiar şi un computer bazat pe bile de biliard. Bilele lansate în centrul mesei reprezintă intrările, iar distribuţia bilelor care ies din coliziune reprezintă ieşirile. Prin adăugarea de bile staţionare şi bariere care să acţioneze ca oglinzi pentru a reflecta bilele, Feynman spune că este posibil să se efectueze orice operaţie logică imaginabilă. Cu alte cuvinte, ar fi posibil să se construiască un computer din bile de biliard, deşi nimeni nu ar încerca să facă un lucru atât de nebunesc. Natura fizică a unui computer – elementele

materiale din care este construit – nu este cea mai importantă caracteristică a acestuia. Modul în care aceste elemente sunt conectate – arhitectura maşinii – este ceea ce face diferenţa.

Termenul „computer” are şi un sens mai restrâns. Computerele moderne sunt proiectate, de obicei, pe baza unui cadru conceput de renumitul matematician maghiar John von Neumann, profesor la Universitatea Princeton, într-un articol scris în 1945. În acest cadru, instrucţiunile, corespunzătoare algoritmului sau programului, sunt separate de partea care efectuează efectiv calculele. Instrucţiunile din unitatea de memorie sunt introduse împreună cu toate datele necesare în unitatea de procesare, iar o parte din rezultatul obţinut este retransmisă unităţii de memorie. Din punct de vedere teoretic, aşa cum a demonstrat von Neumann, o astfel de maşină este capabilă să efectueze orice calcul imaginabil, indiferent cât de mare sau de complex ar fi acesta.

Dacă celulele vii corespund acestei definiţii mai stricte a computerului este discutabil. S-ar putea, de exemplu, să vă gândiţi la ADN ca la un depozit de instrucţiuni. Dar în ceea ce priveşte sensul mai larg, mai colocvial, folosit de Richard Feynman – un computer ca o colecţie de elemente logice legate între ele – nu există, cred, nicio îndoială. Celulele vii se încadrează în această definiţie. Instrucţiunile pentru o celulă sunt conţinute în fluxul de senzaţii şi stimuli, chimici şi fizici, pe care le primeşte din mediul înconjurător. Rezultatul este poziţia, orientarea şi forma sa, precum şi poziţia şi activitatea curentă a membranei, nucleului şi a tuturor organitelor sale interne. Calculatorul este reţeaua internă de procese biochimice şi biofizice.

Povestea lui Grey Walter are un alt mesaj, legat de interacţiunea dintre oameni şi roboţi. Munca sa a beneficiat de o largă publicitate la începutul anilor 1950 şi a fost prezentată în revista *Scientific American* şi în tabloidul *Daily Express*. Broaştele ţestoase au fost expuse la *Festivalul Britanic* din 1951, iar detalii despre construcţia, circuitele şi performanţele lor au apărut în cele din urmă în cartea populară a lui Walter din 1953, *The Living Brain*. Această lucrare este considerată, pe bună dreptate, un clasic în dezvoltarea roboţilor mobili. Dar dacă citiţi astăzi descrierile lui Walter, probabil veţi fi surprinşi, la fel ca mine, de natura incompletă şi anecdotică a dovezilor sale. Nu există cifre sau statistici care să valideze concluziile sale; nu există nicio indicaţie cu privire la câtă intervenţie umană a fost necesară pentru a menţine ţestoasele în mişcare liberă în incinta lor.

Interpretările lui Walter erau, de asemenea, extrem de subiective şi naive, chiar senzaţionaliste. Primul său articol din *Scientific American* începe astfel: „O imitaţie a vieţii: despre genul instructiv al ţestoaselor mecanice al autorului. Deşi posedă doar două organe senzoriale şi două celule nervoase electronice, ele manifestă «liber arbitru»”. Când este confruntat cu o oglindă, scrie el, robotul începe „să pâlpâie, să ciripească şi să se agite ca un Narcis neîndemânatic. Comportamentul unei creaturi angajate astfel în propria reflecţie este destul de specific şi, pe o bază pur empirică, dacă ar fi observat la un animal, ar putea fi acceptat ca un anumit grad de conştiinţă de sine”. În altă parte, el face aluzii liberale la „speculaţie” şi „tropisme”, ”învăţare” şi „foame”, în legătură cu broaştele sale ţestoase. *Machina speculatrix*, spune el, ”nu stă niciodată nemişcată, cu excepţia momentelor în care se „hrăneşte” – adică atunci când bateriile sunt reîncărcate. La fel ca creaturile neliniştite dintr-o picătură de apă din iaz, se mişcă într-o serie de curbe rapide, astfel încât într-o oră va investiga câteva sute de metri pătraţi de teren”.

L-aţi putea critica pe Grey Walter pentru interpretarea excesivă, dar el ilustrează o greşeală comună. În romanul *The Soul of Anna Klane* de Terrel Miedaner, unei femei, Dirksen, i se prezintă un robot mobil sub forma unui mic gândac metalic şi i se cere să-l zdrobească cu un ciocan. Robotul, la fel ca una dintre broaştele ţestoase ale lui Grey Walter, se poate deplasa independent şi este capabil să localizeze şi să se alimenteze cu energie electrică dintr-o priză. Acest robot poate, de asemenea, să toarcă ca o pisică şi are o serie de mici lumini indicatoare care îşi pot schimba culoarea sau pot pulsa. Mai mult, este foarte sensibil la obiectele metalice, aşa că, atunci când Dirksen se apropie de el cu un ciocan, se retrage, luminile roşii clipind ca şi cum ar fi în stare de alarmă. Acesta se fereşte de încercările repetate ale ei de a-l zdrobi, până când ea află că nu are o astfel de reacţie faţă de carnea umană. Punând ciocanul deoparte, Dirksen ridică pur şi simplu robotul (care toarce încrezător) şi îl răstoarnă pe o bancă. În timp ce acesta îşi mişcă roţile

neajutorat, ea loveşte repetat cu ciocanul corpul său. Creatura plânge jalnic ca un copil, iar sub corpul său se formează o baltă de lichid lubrifiant roşu.

Aşa cum ilustrează această poveste fictivă, empatizăm cu uşurinţă cu o jucărie mecanică proiectată corespunzător. Cu câteva îmbunătăţiri, un dispozitiv puţin mai sofisticat decât o broască ţestoasă robotizată poate trezi sentimente de îngrijorare şi milă care sunt în mod evident nepotrivite.

Desigur, PacMan şi ţestoasele mecanice sunt istorie veche. Lumea noastră actuală este plină de jocuri pe calculator şi roboţi animaţi care funcţionează la un nivel mult mai sofisticat. Uneori, datoria faţă de lucrările anterioare este evidentă. Un proiect al unui consorţiu de ingineri europeni prezintă colecţii de roboţi mobili autonomi, *Swarm-bots*, care acţionează colectiv în sarcini specifice, cum ar fi traversarea unui teren accidentat cu dealuri şi prăpăstii sau transportul unui obiect greu. Fiecare robot este un dispozitiv circular mic, similar ca aspect cu una dintre broaştele ţestoase ale lui Grey Walter, echipat cu roţi şi un braţ flexibil cu o cleşte. *Swarm-bots* sunt dotate cu lumini şi senzori de lumină; fiecare are o cameră şi comunică prin unde radio. Fiecare robot are, de asemenea, propriul computer mic pentru a analiza mişcările vecinilor săi. El decide singur acţiunile pe care le întreprinde. Roboţii *Swarm-bots* ştiu cum să-şi unească forţele pentru a traversa o prăpastie (folosindu-şi cleştii pentru a se asambla într-un pod); ştiu cum să tragă un obiect mare peste o suprafaţă (lucrând împreună ca liliputanii).

Software-ul utilizat pentru programarea roboţilor *Swarm* a fost dezvoltat şi testat nu pe roboţi reali, ci pe simulări computerizate, aşa cum se utilizează pentru maşini şi avioane. Roboţii virtuali au înlocuit roboţii reali, proiectaţi, în etapele iniţiale – un nivel suplimentar de abstractizare. Liniile de cod computerizat reprezentau atât circuitul electric al robotului, cât şi mişcările acestuia într-o arenă definită. Acest lucru a făcut mult mai uşoară şi mai ieftină testarea diferitelor modele, modificarea cablajului simulat şi observarea efectului modificărilor asupra performanţei robotului. Abia după ce modelul a fost perfecţionat pe computer, proiectanţii au trecut la procesul mult mai îndelungat şi mai costisitor de fabricare a robotului.

Disponibilitatea noastră de a interacţiona cu roboţii a fost exploatată de industria jucăriilor, iar o gamă largă de animale de companie electronice poate fi achiziţionată la preţul unui computer mic. De exemplu, puteţi cumpăra un câine elegant, AIBO (de la *Artificial Intelligence robot*), din plastic negru sau alb perlat, care oferă o experienţă simulată de animal de companie unui proprietar grijuliu. AIBO poate merge, juca fotbal cu o minge, roade un os, sta jos, se întinde, se rostogoleşte şi se hrăneşte singur la o priză electrică. Poate emite sunete asemănătoare celor ale unui câine şi poate exprima o varietate de emoţii şi instincte folosind o faţă iluminată şi o coadă şi urechi mobile. Animalul poate recunoaşte până la trei proprietari după vocea lor şi va învăţa să identifice locurile preferate prin intermediul unui software de analiză a imaginii încorporat. O caracteristică suplimentară (în mod straniu potrivită temei acestei cărţi) permite proprietarului animalului de companie să intre, într-un anumit sens, în mintea câinelui. Prin intermediul unei camere video montate în partea din faţă a capului, utilizatorul poate vedea lumea aşa cum o vede câinele.

Poate că cea mai atrăgătoare (sau insidioasă, în funcţie de punctul de vedere) caracteristică a lui AIBO este capacitatea sa de a dezvolta un caracter distinct. Începe ca un căţeluş, învăţând să se mişte şi să-şi recunoască şi să-şi acorde atenţie stăpânului. Senzorii tactili de pe spate, cap şi bărbie declanşează răspunsuri realiste la mângâieri, îngrijire şi disciplină. Animalul simulează stări emoţionale precum plăcerea, surpriza şi furia prin intermediul luminilor externe, părţilor mobile şi producţiei de sunete. Nu este de mirare că un copil care se joacă zilnic cu o astfel de creatură ajunge curând să o considere animalul său de companie.

Progresele înregistrate în domeniul software-ului de la apariţia jocului *PacMan* au fost uimitoare. Afişajele de realitate virtuală, jocurile pe calculator şi lumile sintetice imersive au atins un nivel de sofisticare şi penetrare nemaiîntâlnit până acum. Poate că cel mai semnificativ progres din perspectiva acestei cărţi a fost introducerea avatarelor. Acest termen hindus se referă la manifestarea unei zeităţi, în special a lui Vishnu, sub formă umană, supraumană sau animală. În limbajul de astăzi, se referă la o imagine mobilă pe ecranul unui computer care reprezintă o persoană într-un mediu de realitate virtuală. Avatarele reprezintă un pas important pe calea

identificării umane cu imagini virtuale, care a început, cel puțin în acest capitol, cu PacMan. În loc să fie criptice și implicite, atribuțiile de aici sunt deliberate și declarate. Avatarul din realitatea virtuală vă reprezintă într-o varietate de situații; adesea poartă caracteristicile dvs. personale. Este *alter ego*-ul dvs. ... este dvs.

Jocurile de aventură și război, denumite uneori FPS (*first-person shooting games*), prezintă avatare în medii periculoase care luptă pentru a atinge obiectivele stabilite. Figura unui soldat marin în echipament de camuflaj conduce drumul printr-o zonă de război, cu scopul de a captura o poziție inamică într-o fabrică abandonată. Așezându-se în poziție ghemuită, ea se ferește de gloanțe, căutând protecție acolo unde poate. O eroină fără îndoială, ea conduce drumul prin zona de război haotică din Bagdad sau Beirut, semnalând camarazilor ei când găsește un loc sigur.

Avatarul în acest caz este un soldat generic, gata de utilizare. Punctul ei de vedere poate fi fie la persoana întâi – ceea ce vede războinica în câmpul ei vizual când întoarce capul, jucătorul vede pe ecran – fie din perspectiva păsării, cu camera plutind deasupra avatarului. În ambele cazuri, avatarul se mișcă în funcție de instrucțiunile date de utilizator prin tastatură sau joystick, acesta din urmă fiind ușor absorbit de mediul sintetic. Versiunile online ale FPS au avatare diferite care se luptă în timp real – viteza conexiunilor din secolul XXI permite participarea a zeci de jucători cu o sincronizare de fracțiuni de secundă. Sentimentul inițial al jucătorului că ”personajul meu acționează în numele meu” evoluează rapid către sentimentul „eu sunt acolo”. Jocurile sunt populate și de alte personaje care nu sunt avatare (nu sunt controlate de persoane reale), ci desene animate. Unele sunt personalități cunoscute în sine, cum ar fi energica și voluptoasa Lara Croft, vedeta jocurilor de aventură *Tomb Raider* și simbol sexual pentru o generație de adolescenți.

Sectorul cu cea mai rapidă creștere din industria jocurilor generate pe computer este cel al jocurilor de rol online multiplayer masive, sau MMORPG-uri („*morpegs*”). Termenul „masiv”, în sensul acestui acronim, se referă la un joc cu cel puțin un milion de abonați. La momentul redactării acestui articol, se estimează că un număr uimitor de o sută de milioane de oameni din întreaga lume petrec o parte semnificativă a zilei lor cufundându-se în aceste medii virtuale. Unele MMORPG-uri oferă lumi fantastice în stilul lui *Tolkien*, în care jucătorii se luptă cu dragoni, caută aurul zânelor sau poțiuni magice și își construiesc averea și puterea virtuală. Altele au un context social mai amorf, permițând avatarelor să lucreze, să se joace și să trăiască împreună în spațiul cibernetic, o sferă de socializare distinctă de viața de zi cu zi. Sondajele indică faptul că o proporție semnificativă de jucători consideră că lumile MMORPG sunt preferabile propriilor lor lumi și chiar mai reale.

Poate că cea mai curioasă caracteristică a jocurilor MMORPG, având în vedere capacitatea lor evidentă de a atrage atenția neclintită a milioane de oameni, este că nu sunt deosebit de convingătoare din punct de vedere vizual sau senzorial. Da, au pământ și oceane, orașe și păduri, oameni frumoși. Puteți găsi jocuri în care lumina soarelui strălucește pe valuri, luna se ițește printre ramuri, zgârie-nori enormi se înalță la nesfârșit spre cer, etaj după etaj orbitor. Dar un trecător ocazional nu ar fi niciodată păcălit să creadă că ecranul este o fereastră către o lume nouă reală. Clădirile, formațiunile stâncoase, iarba și vegetația sunt redate cu o pensulă largă și lipsesc detaliile și imperfecțiunile care caracterizează experiența noastră de zi cu zi. Un avatar tipic într-un joc multi-utilizator este o imagine grosieră, asemănătoare unui desen animat, cu un set limitat de acțiuni și expresii. Comunicarea cu avatarul tău se limitează la tastarea de mesaje pe o tastatură, cum ar fi „ridică bușteni”, ”APRINDE FOCUL” sau ”INTRA ÎN CAMERĂ”.

Faptul că astfel de interfețe rudimentare și greoaie sunt suficiente pentru a captiva jucătorii dovedește puterea jocurilor de rol. Renunțăm de bunăvoie la scepticism pentru a ne cufunda în noua lume. Evident, un realism mai mare nu este necesar în aceste jocuri și ar putea fi chiar dificil de realizat pentru un joc cu milioane de participanți. Dar pentru indivizi, povestea este cu totul alta. Tehnologia care ne poate face să credem că suntem în altă parte există deja de câteva decenii.

Scriitorii de *science fiction* și alți vizionari au anticipat de mult timp consecințele **inundării senzoriale**. Romanul *Brave New World* al lui Aldous Huxley, scris în 1932, la doar câțiva ani după ce filmele sonore au devenit accesibile publicului larg, prevedea o formă de cinema în care

spectatorii primeau senzații olfactive și tactile pe lângă cele vizuale și auditive. Prinzând butoanele metalice de pe mânerele scaunelor, spectatorii primeau un flux de informații senzoriale, trăind o scenă de dragoste pe un covor de piele de urs între un bărbat de culoare și o blondă pneumatică, cu detalii vii, fiecare fir de păr fiind simțit cu o realitate înfiorătoare. Dispozitivele de realitate virtuală propriu-zise au apărut mai târziu și la o oarecare distanță: de exemplu, un dispozitiv cunoscut sub numele de *Sensorama*, construit în anii 1950, simula experiența de a conduce o motocicletă. Participantul stătea pe un scaun din spate, ținând mânerele machetei, și privea un ecran cu o șosea care se apropia pe un tub catodic destul de mic. La începutul anilor 1960, existau ecrane de realitate virtuală montate pe cap, pe care utilizatorul le purta ca o mască. Baghetele și mănușile transmiteau date despre mișcările brațului și mâinii persoanei către un computer.

Aplicațiile militare ale acestor dispozitive au fost rapid realizate. Radarul dezvoltat în cel de-al Doilea Război Mondial, cu tubul său catodic, a devenit lumea exterioară pentru o generație de piloți și navigatori. Simulatoarele de zbor au devenit din ce în ce mai realiste, incorporând nu numai afișaje vizuale, ci și balansarea și rotația fizică care transmiteau operatorului senzația de mișcare. S-a descoperit rapid că creierul uman poate fi ușor înșelat în ceea ce privește gradul și amploarea mișcărilor. Chiar și mici accelerații și schimbări de înclinare și altitudine, atunci când sunt combinate cu stimuli vizuali adecvați, dau o senzație dramatică de mișcări rapide. Într-o incarnare a acestor idei din 1992, dezvoltată la Universitatea din Chicago, subiectul intră într-un mic cubicul și este înconjurat de stimuli vizuali și auditivi. Instalații CAVE similare — numele inspirat de celebra analogie a lui Platon între realitatea fizică și umbrele proiectate de lumina focului pe peretele unei peșteri — găsesc acum numeroase aplicații comerciale, cum ar fi proiectarea navelor militare și a automobilelor.

Într-o anumită măsură, realitatea virtuală face parte din experiența noastră de zi cu zi. Toată lumea a folosit instrumente și dispozitive care ne extind capacitățile fizice. Cu siguranță ați experimentat, cel puțin într-o mică măsură, senzația că instrumentele fac parte din propriul corp. Utilizatorii de microscoape și telescoape, operatorii de macarale și brațe mecanice, chiar și șoferii de automobile au simțit, din când în când, o identitate cu mașinile lor. Lucrătorii din instalațiile care manipulează materiale radioactive prin brațe și mâini mecanice controlate prin *feedback* raportează în mod obișnuit o schimbare de perspectivă. Ei povestesc că simt prin brațele și degetele lor metalice greutatea și alunecarea cilindrilor metalici. Ei știu, desigur, că senzația este o iluzie. Dar asta nu îi împiedică să se simtă ca și cum ar fi în interiorul camerei de izolare, printre echipamentele pe care le manipulează.

Se știe încă din antichitate că brațele sau picioarele smulse într-un accident sau îndepărtate chirurgical continuă adesea să-și semnaleze prezența. Aceste fantome au fost denumite și studiate în detaliu de neurologul american Weir Mitchell în timpul și după Războiul Civil American. Membrele fantomă par să rămână atașate de corp, chiar dacă nu mai există conexiuni neuronale; unele sunt efemere și fantomatice, în timp ce altele sunt uimitor de reale. Persoanele amputate pot simți întregul braț sau picior și îl pot „mișca”, raportând uneori că pot mișca degetele inexistente și pot apuca obiecte. Poate că cel mai faimos membru fantomă a fost cel al amiralului Lord Nelson, al cărui cot drept a fost distrus de un glonț de muschetă în bătălia de la Santa Cruz din 1797 (parte a războaielor revoluționare franceze) și care ulterior și-a pierdut antebrațul. Nelson a continuat să simtă prezența brațului său drept mult timp după aceea, cu o astfel de aparență de realitate încât a considerat-o o dovadă a existenței sufletului nemuritor. La urma urmei, argumenta el, dacă un singur braț poate persista după ce a fost pierdut, atunci de ce nu și întregul corp?

Neurologul și cercetătorul în domeniul creierului V. S. Ramachandran a realizat un studiu asupra sindromului membrului fantomă și a descoperit o serie remarcabilă de fenomene. Cel puțin la unii dintre pacienții săi, senzația de prezență a unui braț sau a unui picior după amputare pare să se fi datorat unei reconfigurări a creierului. Adică, după pierderea unui membru, zonele cortexului senzorial care primesc în mod normal informații de la fusurile musculare și receptorii cutanați din membru primesc informații senzoriale din alte regiuni ale corpului. Zonele cele mai susceptibile de a înlocui sunt cele ale căror proiecții senzoriale sunt anatomic cele mai apropiate de membru în

harta normală a creierului – cortexul senzorial uman are un plan corporal distorsionat, sau *homunculus*, care mapează informațiile primite de la corp. Ramachandran și colegii săi au descoperit că pacienții care și-au pierdut brațul drept, de exemplu, raportau adesea senzații în acel membru fantomă atunci când erau mângâiați pe obrazul drept, cartografierea brațelor și a feței fiind situată în apropierea cortexului senzorial. La unii dintre ei exista o reprezentare distinctă a degetelor individuale pe obraz și maxilar. Modalitatea stimulului – fie că era vorba de vibrație sau mângâiere, umed sau uscat, cald sau rece – era, de asemenea, păstrată în senzația deplasată.

Experiența unui membru fantomă poate lua o varietate fascinantă de forme. La unii pacienți, iluzia este de lungă durată și colorată de amintiri din trecut - păstrând impresia unei verighete, de exemplu, sau a unui ceas de mână. La alții, iluzia se schimbă în timp: brațul s-ar putea micșora în lungime până când mâna și degetele par să fie atașate de umăr. Ramachandran și colegii săi au descoperit, de asemenea, că stimulii vizuali pot modifica senzațiile. Unul dintre pacienții săi suferea de dureri persistente din cauza a ceea ce simțea ca o strângere incontrolabilă a pumnului (cu unghiile înfipte în palmă). Când acestui pacient i s-a prezentat o reflexie în oglindă a brațului său sănătos, care apărea în locul membrului fantomă inexistent, a reușit în sfârșit să-și desfacă pumnul. Pentru prima dată în luni de zile, a simțit o ușurare a durerii.

Ce ne spun aceste studii? Se pare că percepția noastră asupra formei și dimensiunii corpului nostru – ceea ce neurologul englez Sir Henry Head a numit imaginea corporală – este maleabilă. Ea se poate schimba, chiar și la vârsta adultă. Dacă ai ghinionul de a-ți pierde un braț sau un picior, este foarte probabil să continui să simți membrul lipsă, cel puțin pentru o perioadă de timp. Este posibil să simțiți durere în membrul respectiv sau să aveți senzația că acesta se mișcă (poate gesticulând în timp ce vorbiți). Iluzii de natură opusă pot apărea atunci când leziunea este localizată mai central – nu la nivelul membrului, ci la nivelul creierului. O victimă a unui accident vascular cerebral care afectează lobul temporal drept suferă frecvent de paralizie pe partea stângă și, uneori, are o percepție radical modificată asupra lumii exterioare. Pacienții, care în alte circumstanțe sunt raționali, pot nega faptul că sunt paralizați pe o parte și fac eforturi considerabile pentru a explica ceea ce este evident. Ei pot ignora sau chiar nega existența părții stângi a corpului. În eseul său „*A Leg to Stand On*” (Un picior pe care să te sprijini), neurologul Oliver Sacks descrie cazul unui tânăr internat în spital cu un picior stâng „leneș”. Acest pacient a adormit în patul de spital și s-a trezit cu descoperirea, așa cum a perceput-o el, că cineva a pus un picior tăiat în pat. Încercând să arunce obiectul dezgustător, a descoperit că acesta era cumva atașat de corpul său. Asistentele l-au găsit pe podea lângă pat, încercând în continuare cu furie să îndepărteze membrul ofensator. În ciuda dovezilor clare ale propriilor ochi, el credea că piciorul nu îi aparținea. Propriul său picior stâng, despre care știa intelectual că trebuie să existe, era într-un fel pierdut.

Mesajul este clar: nu există un set rigid definit și fix de conexiuni între stimulii senzoriali proveniți de la brațe și picioare și reprezentarea lor în alte părți ale creierului. Deși există specificații înnăscute (persoanele născute fără brațe „simt” uneori că aceste membre sunt prezente), această reprezentare este maleabilă și se poate modifica ușor. Ea poate fi modificată nu numai de evenimente traumatice, cum ar fi leziuni sau boli, ci și de expunerea la droguri halucinogene sau chiar în cadrul unor experimente psihofizice relativ ușoare. Tu sau eu putem fi induși în eroare să simțim că nasul nostru s-a întins la lungimi excesive sau că o mână falsă a preluat controlul asupra mâinii noastre reale. Într-un experiment binecunoscut, fiecare subiect a fost poziționat într-un aparat de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) din spital, cu mâna dreaptă ascunsă sub o masă și o mână realistă din cauciuc vizibilă pe blatul mesei. Un cercetător a folosit o perie mică pentru a mângâia degetul mâinii reale ascunse, mângâind simultan partea corespunzătoare a mâinii din cauciuc pe care subiectul o putea vedea. În decurs de cincisprezece secunde, subiectul a dezvoltat, în mod tipic, senzația profundă că mâna de cauciuc era parte din ea... propria ei mână. Ea a tresărit când mâna falsă a fost amenințată cu un ciocan și și-a exprimat frustrarea când a descoperit că nu putea mișca un deget de cauciuc. Deși știa intelectual ce se întâmplă, nu a putut să alunge iluzia senzorială. Scanările cerebrale efectuate cu ajutorul RMN-ului au sugerat că porțiunea creierului implicată în iluzie era una cunoscută pentru integrarea vederii și a mișcărilor corpului.

Încă o dată, aceste experimente ne arată că imaginea corpului nostru este o construcție, revizuită și actualizată continuu. Este mai degrabă ca o ipoteză, construită din datele senzoriale disponibile și instalată în locul corect în viziunea noastră asupra lumii. Senzații precum durerea sunt o opinie despre starea corpului. Suntem, așa cum ne-a spus Prospero, materia din care sunt făcute visele.

Dar m-am îndepărtat mult de tema centrală a acestei cărți. Ce legătură poate exista între membrele fantomă, brațele mecanice, jocurile pe calculator și celulele care se târăsc? Pe scurt, noi, oamenii, percepem aceste fenomene disparate prin același aparat biologic – creierul. Fiecare imagine este expusă aceleiași filtrări subiective. Experiența noastră asupra mediului înconjurător este, la fel ca imaginea corpului nostru, o ipoteză. Inundat de stimuli senzoriali de diferite tipuri în fiecare secundă a zilei, creierul meu trebuie să rămână pe linia de plutire. Trebuie să dea sens acestui flux de stimuli pentru a lua decizii cu privire la acțiunile viitoare. Modul în care face acest lucru este invizibil pentru mine, mecanismul funcționând la un nivel inconștient. Dar concluziile sale par absolut convingătoare. De fapt, chiar faptul că formulez aceste idei printr-o cale invizibilă explică fără îndoială calitatea lor înnăscută. În mod similar, sugerez că interpretarea mea asupra obiectelor care se mișcă într-un anumit mod, cum ar fi formele pixelate de pe un ecran sau celulele vizualizate la microscop, este, de asemenea, influențată de prejudecăți interioare. În acest caz, informația este exclusiv vizuală (sau vizuală și auditivă), iar rolul interpretativ al creierului este relativ inofensiv. Dar tendința mea de a atribui sensibilitate celulelor care se mișcă sau chiar animațiilor computerizate provine din aceeași sursă ca și percepția asupra membrelor și a imaginii corpului nostru.

Atribui instinctiv scop și sensibilitate obiectelor în mișcare datorită modului în care este construit creierul meu. În mediul junglei sau al savanei, această presupunere este corectă. O formă care se mișcă ascunsă spre mine sau care fuge imediat ce o zăresc este cu siguranță vie. Mișcarea ei indică o creatură cu semnificație imediată pentru supraviețuirea mea. Așadar, când observ o *amoebă* târându-se în urmărirea unei prăzi microbiene, aplic inconștient o asociere înrădăcinată în creierul meu de evoluție. Atribui acelei imagini atributele unui organism sensibil. Când privesc un *parameciu* care se ferește ici și colo în căutarea hranei, sunt incapabil din naștere să îi evaluez starea interioară, chiar dacă știu intelectual că, pe baza comportamentului său, acesta nu ar putea fi mai complicat decât un PacMan sau o broască țestoasă robotizată.

Pe de altă parte, ar putea fi mult mai mult. Amintiți-vă că microorganismul este fără îndoială viu. El nu a fost proiectat de oameni pentru a se mișca ca o jucărie, ci a apărut spontan (deși într-o perioadă lungă de timp) din materiale nevii. Mișcarea vizibilă este doar una dintre caracteristicile sale, și nu cea mai importantă. Poate că vă amuză ideea că o *amibă* sau un *parameciu* ar avea sentimente sau o conștiință asemănătoare cu cea umană. Dar pare la fel de improbabil ca o celulă migratoare să nu fie altceva decât câteva sute de linii de cod într-un program PacMan. Chiar dacă deciziile de a se întoarce într-o parte sau în alta sunt luate de un set relativ mic de molecule, acest aparat decizional nu poate exista independent de celulă. Trebuie să existe o infrastructură subiacentă formată din alte molecule care a evoluat pentru a susține această mișcare. Însăși existența unei celule, capacitatea sa de a se hrăni și reproduce, de a-și regla absorbția de nutrienți, este o realizare uriașă. Aceste alte aspecte ale vieții nu creează mișcări imediat observabile la microscop. Dar ele conțin o lume de sofisticare și inteligență pe care ne este mult mai greu să o recunoaștem.

La fel cum supraestimăm sofisticarea lucrurilor care se mișcă, le subestimăm pe cele care nu se mișcă. Dacă nu se mișcă, presupunem inconștient că trebuie să fie stupide. Desigur, aceasta trebuie să fie o eroare. Laptopul de pe biroul meu efectuează calcule sofisticate și operații logice la o viteză pe care eu nu aș putea să o ating. Mă bate cu ușurință la șah. Dar stă acolo, o bucată rece de metal, ca o piesă de mobilier mută. În mod similar, când jucăm un joc precum PacMan, uităm de cadrul algoritmic extrem de structurat care stă la baza mișcărilor grafice. Cineva a trebuit să construiască sursa de alimentare și să furnizeze energia electrică; altcineva a trebuit să proiecteze carcasa și ecranul computerului. Echipele de tehnicieni anonimi au petrecut ani de zile construind

circuitele de bază ale sistemului de operare și scriind programe care plasează pixelii în poziții specificate.

Același lucru se poate spune și despre broasca țestoasă a lui Grey Walter. Imaginați-vă că o duceți înapoi în timp și o așezați pe podeaua unei peșteri din epoca de piatră. Ce ar crede locuitorii peșterii despre o astfel de creatură? Presupun că ar considera-o înfricoșătoare și magică, nu doar datorită mișcărilor sale, ci și datorită existenței sale. Ansamblul acela de piese metalice și de sticlă, cu anatomia sa extraterestră și motilitatea independentă, ar fi părut de neînțeles – o creatură a zeilor. Și, într-un anumit sens, oamenii peșterii ar fi avut dreptate. O broască țestoasă robotizată întruchipează mii de ani de cultură și acumulare de cunoștințe. Noi o considerăm ceva obișnuit, pentru că trăim într-o lume plină de astfel de obiecte. Doar privind-o prin ochii unui străin putem aprecia cât de minunată este.

Același lucru trebuie să fie valabil și pentru organismele unicelulare, ba chiar mai mult. Dacă considerați mișcările lor ca fiind doar o serie simplă de decizii logice, atunci ele sunt într-adevăr banale. Programele de calculator care reproduc caracteristicile esențiale ale mișcărilor și răspunsurilor lor sunt ușor de scris. Dar aceste mișcări sunt doar valuri pe un lac foarte adânc; scufundându-ne sub suprafață, vom găsi o lume de molecule, care lucrează neîncetat pentru a oferi un cadru adecvat. Deoarece această infrastructură este invizibilă pentru un observator ocazional, sofisticarea ei este, în consecință, subestimată.

La fel ca o broască țestoasă robotizată într-o peșteră din Epoca de Piatră, însăși existența unei celule mobile care trăiește liber implică o lungă istorie de dezvoltare și un univers de mecanisme ascunse. Cel mai remarcabil lucru este că o bacterie sau un *stentor* este capabil să se autoasambleze: de fapt, produce tot echipamentul necesar pentru mișcare pe măsură ce crește și se divide. Este ca și cum o broască țestoasă robot ar putea înghiți particule de sticlă, metal și siliciu și, după o perioadă de gestație, ar da naștere unui robot nou și funcțional. Evident, în interiorul unei celule vii se întâmplă mult mai multe lucruri decât se pot vedea doar uitându-te la microscop. Mișcările sale externe nu-ți spun aproape nimic despre stările sale interne și complexitatea logică... cât de mult sau de puțin știe despre sine.

TREI - Comutatoare proteice

Un bun punct de plecare pentru a ne aventura în tărâmul lucrurilor foarte mici este difuzia termică. Acest proces fizic fundamental domină atomii și moleculele și este crucial pentru toate aspectele celulelor vii. De asemenea, este un ingredient esențial al **wetware**-ului, oferind echivalentul conexiunilor sau firelor pentru computerul celular. Difuzia poate fi observată direct la microscop și este ceva ce fiecare student la biologie descoperă din nou. Examinați celule tisulare aplatizate pe suprafața unei cutii de cultură din plastic sau o picătură de salivă pe o lamă. Pe măsură ce mutați controlul focalizării puțin în sus în fluid, vedeți brusc: o mică particulă de materie care se mișcă fără încetare în același loc. Viteza cu care se mișcă depinde de dimensiune: particulele mari abia se mișcă, în timp ce cele mai mici particule se mișcă rapid ca efemerele. Cel mai bun mod de a vedea mișcările este să iluminați specimenul din lateral. Particulele apar acum ca puncte de lumină, zburând ici și colo pe un fundal negru ca cerneala.

Botanistul Robert Brown a descris pentru prima dată aceste mișcări în 1827, când a observat particule minuscule dansând în spațiile fluide din granulele de polen. Ulterior, el a confirmat prezența unor „molecule active” similare într-o varietate de probe preparate din sulf, rășină și ceară, demonstrând astfel că particulele nu trebuiau să fie vii. Originea mișcării lor perpetue a rămas însă un subiect de dezbatere până când Albert Einstein a oferit explicația fizică corectă. Într-un articol publicat în 1905, bazat pe teza sa de doctorat la Universitatea din Zurich, Einstein a susținut că mișcarea browniană se datora agitației continue a moleculelor de apă. La scurt timp după aceea, fizicianul francez Jean Perrin a validat experimental teoria lui Einstein. Măsurătorile sale au furnizat una dintre primele estimări ale dimensiunii și vitezei de mișcare a moleculelor.

Moleculele unui fluid se mișcă continuu cu viteze mari, ciocnindu-se frecvent între ele, astfel încât sunt continuu deviate de la traiectoria lor. Mișcările lor se datorează energiei termice, iar viteza lor medie este direct legată de temperatură. La temperaturi foarte scăzute, moleculele de apă abia se mișcă, fiind blocate în structura rigidă a gheții. Dar, pe măsură ce temperatura crește, agitația lor crește și se eliberează pentru a forma mai întâi un lichid și apoi, dacă încălzirea continuă, un gaz. O particulă mare suspendată în apă la temperatura camerei suferă numeroase impacturi minuscule în fiecare moment, dar efectele acestora sunt relativ mici și se anulează în mare parte: particula abia se mișcă. Dar pentru o particulă de dimensiunea unei bacterii sau mai mică, efectele sunt mult mai mari, iar particula este deplasată în toate direcțiile. Pentru o particulă și mai mică, de exemplu de dimensiunea unei molecule de proteină, mișcarea devine extrem de viguroasă. Dansând violent, molecula sare de-a lungul unei traiectorii sinuoase de la punctul său de plecare. Rezultatul este difuzia.

Interiorul celulelor vii este un mediu ciudat — seamănă mai degrabă cu o supă groasă sau cu o suspensie semisolidă. Există membrane și particule mari de toate dimensiunile, inclusiv nucleul și mitocondriile de dimensiunea unei bacterii, care generează energie. Dacă aceste structuri mari se mișcă, o fac într-un mod relativ lent și ordonat, determinat de reacții moleculare. Dar conținutul apos al celulei, sărurile dizolvate și moleculele neatașate, sunt în mișcare continuă. Acestea sunt agitate constant de difuzia termică. Dacă introduceți un marker fluorescent într-o regiune a unei celule și apoi o observați la un microscop special, acesta se va răspândi instantaneu în restul celulei. O moleculă mică, cum ar fi un zahăr, poate traversa o celulă umană de la o parte la alta în o zecime de secundă; o proteină poate parcurge aceeași distanță într-o secundă. Difuzia este o modalitate foarte eficientă de a se deplasa pe distanțe mici.

Datorită difuziei termice, orice două molecule dintr-o celulă au șanse mari să se întâlnească într-un interval scurt de timp. Deși întâlnirea lor este de obicei efemeră și fără consecințe, ea poate duce la o schimbare semnificativă. De exemplu, moleculele se pot aglomera într-un corp mai mare. Sau, dacă o moleculă este o enzimă (o proteină care realizează o reacție specifică), aceasta poate provoca o schimbare chimică în cealaltă moleculă. Din punctul de vedere al calculelor celulare, difuzia asigură conexiunile. Este un World Wide Web în miniatură care permite fiecărei molecule să se adreseze oricărei alte molecule într-un interval scurt de timp.

Dar dacă atomii sunt continuu loviți de energia termică, de ce nu explodează celulele într-un nor de gaz? Răspunsul este că anumite tipuri de atomi tind să se lipească între ei. Legăturile chimice rezistă forțelor disipative ale energiei termice și mențin atomii apropiați pentru perioade lungi de timp. Agenții legăturilor chimice sunt electronii externi ai fiecărui atom. De ce se formează aceste legături, când și cât de puternice sunt, sunt întrebări pentru chimiști. Dar, pentru scopurile mele actuale, trebuie să disting doar două tipuri: puternice și slabe.

Legăturile puternice sunt cele care se mențin pe perioade lungi de timp la temperatura ambiantă a unei celule vii — cimentul care o ține împreună. Zaharurile, aminoacizii, lipidele, nucleotidele, ARN-ul, ADN-ul și proteinele sunt toate construite din lanțuri și inele de atomi de carbon legați între ei prin legături puternice. Odată formate, legăturile puternice sunt de obicei stabile. Dar ele pot fi create și rupte prin procese biochimice, ghidate de enzime pe căi adecvate. Formarea lor este determinată de ceea ce se numește energie chimică: puterea irezistibilă de combinare manifestată atunci când anumite molecule intră în contact. Energia chimică determină multe tipuri de procese: explozia prafului de pușcă, arderea cărbunelui, mișcarea pistoanelor într-un motor de automobil și contracția mușchilor noștri.

Oamenii din Occidentul bogat mănâncă atât de bine și atât de des încât legătura dintre hrană și energie se pierde adesea. Dar în condiții de foamete, relația este evidentă. Pentru locuitorii lagărelor de muncă sovietice, descriși de Aleksandr Soljenițîn în cartea sa cutremurătoare *O zi din viața lui Ivan Denisovici*, două sute de grame de pâine echivalau cu o zi de muncă, douăzeci și patru de ore de supraviețuire în frigul mortal. La baza acestei ecuații dure se află faptul că moleculele de pâine conțin energie chimică. Această energie, derivată în ultimă instanță din lumina soarelui și captată de plante, este eliberată în corpul nostru atunci când mâncăm. Modul exact în care se întâmplă acest lucru este complicat și implică multe reacții biochimice diferite, dar, în termeni generali, este o formă de combustie. Când moleculele de pâine se combină cu oxigenul introdus în organism prin respirație, energia este eliberată. Dar, în loc să se piardă în totalitate sub formă de căldură, așa cum s-ar întâmpla dacă pâinea ar fi aruncată în foc, energia chimică a pâinii este eliberată treptat. Fiecare parte de energie determină o reacție chimică specifică catalizată de o enzimă. Aceste reacții includ toate procesele care ne mențin în viață: mișcări, activitate mentală, reglare termică, reparare și întreținere.

Pachetele de energie la care tocmai m-am referit sunt molecule mici specializate în transportul energiei chimice. Ele se deplasează rapid de la o reacție la alta în interiorul celulei, preluând energie dintr-una și utilizând-o pentru a alimenta alta. Un transportor de energie se distinge de toate celelalte datorită abundenței și utilizării sale pe scară largă: *adenozina trifosfat* (ATP). Această moleculă mică are o coadă formată din trei grupuri de fosfați (un fosfat fiind pur și simplu un grup mic de atomi care conține un atom de fosfor și trei atomi de oxigen). Fosfatul terminal din ATP necesită un aport de energie pentru a se forma, dar poate elibera energie atunci când este pierdut din nou. Uneori este denumit „stare de energie ridicată”, ca și cum ar fi încărcat cu un arc. Energia disponibilă în moleculele alimentare este utilizată pentru a produce ATP — încărcând arcul, ca să spunem așa. Transferul fosfatului către o altă moleculă eliberează arcul ATP, dar încarcă a doua moleculă. Molecula receptoare este apoi capabilă să reacționeze cu o altă moleculă.

Să presupunem că o *amibă* tocmai a înghițit niște hrană. Enzimele digestive descompun moleculele mari ale prăzii în zaharuri, aminoacizi și lipide ușor asimilabile. *Amiba* utilizează o parte din această recoltă ca combustibil metabolic pentru a stimula formarea de mai mult ATP. Restul furnizează elementele constitutive pentru ARN, ADN și proteine. Producerea acestor substanțe specifice *amibelor* înseamnă că trebuie create legături puternice; ATP furnizează forța motrice necesară.

Legăturile slabe sunt cele care se rup ușor sub acțiunea energiei termice la temperatura celulei. Ele se formează atunci când două molecule în difuzie, întâlnindu-se întâmplător, descoperă că formele lor moleculare se potrivesc. Interacțiunile mici dintre cele două fețe mențin apoi cele două molecule împreună, numărul și puterea lor depinzând de gradul de suprapunere a celor două

molecule și de cât de bine se potrivesc suprafețele lor. Dacă suprafețele se potrivesc perfect, se formează multe legături slabe și cele două molecule pot rămâne împreună pe durata de viață a celulei. Dar dacă potrivirea este doar parțială, se pot forma doar câteva legături. Cele două molecule nu vor rămâne împreună foarte mult timp înainte de a fi rupte de energia termică.

Legăturile slabe permit unei molecule să recunoască o altă moleculă și vor fi deosebit de relevante atunci când voi vorbi despre proteine. Proteinele sunt formate din lanțuri foarte lungi de molecule mai simple, aminoacizi. Pliindu-se într-un mod precis, lanțurile creează suprafețe complicate: modele de atomi pe care le prezintă lumii exterioare și care guvernează interacțiunea lor cu alte molecule. Metafora puternică a cheii și încuietorii propusă în 1895 de chimistul german Emil Fischer este utilă în acest context. Aceasta descrie interacțiunea dintre o moleculă mare, cum ar fi o proteină, și o moleculă mai mică, cum ar fi un zahăr, ca o potrivire între două suprafețe complementare. Dacă molecula mai mare are o cavitate pe suprafața sa care se potrivește exact cu cea mai mică, atunci cele două ar trebui să se unească și să se lipească. Alte molecule (care au forme diferite și, prin urmare, se potrivesc mai puțin bine sau deloc în buzunarul de legare) vor fi excluse din această uniune. Chiar și astăzi, biologii moleculari folosesc metafora cheii și a încuietorii pentru a explica modul în care enzimele interacționează în mod specific cu moleculele țintă. Acesta este modul în care anticorpii – proteinele responsabile de imunitatea noastră față de organismele străine – pot selecta un singur tip de moleculă din miliarde de forme diferite. Biologii folosesc termenul de *recunoaștere* pentru acest proces.

Și, pentru a complica metafora, legăturile slabe sunt adezivul care ține împreună încuietoarea și cheia. Sensibile la cele mai mici schimbări de structură, la cele mai subtile nuanțe chimice, legăturile slabe măsoară compatibilitatea dintre două molecule, testează gradul de potrivire. Moleculele sunt aduse împreună într-o multitudine de întâlniri fugitive în fiecare secundă, prin mișcarea termică neîncetată. Legăturile slabe dintre suprafețele lor determină dacă rămân sau pleacă: ele decid dacă întâlnirea va deveni durabilă.

Complicate și totuși definite cu precizie, proteinele sunt molecule uimitoare. Hemoglobina, molecula care transportă oxigenul din sânge, a fost prima proteină cristalizată. A fost prima (împreună cu mioglobina, o rudă apropiată) a cărei structură atomică a fost determinată. Hemoglobina umană este construită din 574 de aminoacizi aranjați în patru lanțuri care se înfășoară și se pliază pe ele însele ca spaghetele pe o farfurie. Dar, deși par neordonate și dezorganizate, lanțurile sunt de fapt aranjate cu o precizie uimitoare. Au aceleași pliuri, iar aminoacizii lor se află exact în aceleași poziții, orientați exact în aceeași direcție, în moleculă după moleculă după moleculă. Acest lucru este una dintre minunile evoluției, deoarece dacă ai crea o proteină dintr-o secvență arbitrară de 574 de aminoacizi, probabil că ar rezulta o substanță vâscoasă, un coagulat amorf și nedefinit. Dar, de-a lungul a miliarde de ani, selecția naturală a descoperit secvențe rare de aminoacizi care se pliază stabil într-o formă definită, diferită pentru fiecare proteină.

Proteinele precum hemoglobina sunt suficient de mari încât să aibă o parte interioară și una exterioară. Regiunile lanțurilor pliate îngropate în interior văd doar alți aminoacizi. Se îmbină cu vecinii lor sau se lipesc de ei ca mușchii de hârtia lipicioasă. Rolul lor în viață este în principal acela de a menține molecula mare împreună, stabilă și la locul ei. Dar aminoacizii din exterior sunt expuși la lumea mare și largă. Atomii lor aranjați cu precizie creează convexități și concavități, modele de atomi și sarcini electrice pe suprafața proteinei. Ei creează un peisaj chimic complex: unul pe care alte molecule îl întâlnesc și, în unele cazuri, îl recunosc prin potrivirea tip cheie-broască.

Funcția principală a hemoglobinei este de a lega oxigenul, iar aminoacizii de pe suprafața sa realizează acest scop. Fiecare dintre cele patru lanțuri ale sale are un colț special în care se potrivește o singură moleculă de oxigen gazos; astfel hemoglobina transportă oxigenul în tot corpul nostru. Dar pentru enzime, legarea este doar jumătate din poveste. Evoluția lor le-a dus la un nivel aparent mai ridicat de sofisticare, în care produc o schimbare chimică în partenerul lor. O enzimă conduce molecula legată (substratul său) printr-o secvență de pași chimici cu intensitatea hotărâtă a unui instructor de tango. Fiecare secvență este diferită, fiecare reacție enzimatică fiind unică din punct de vedere chimic. Unele enzime împart substratul în două părți, de obicei cu adăugarea de

molecule de apă; alte enzime unesc două substraturi pentru a forma o moleculă mare (eliminând apa în acest proces). Există enzime care adaugă atomi la alte proteine; enzime care taie ADN-ul, îl pliază și îl leagă în noduri.

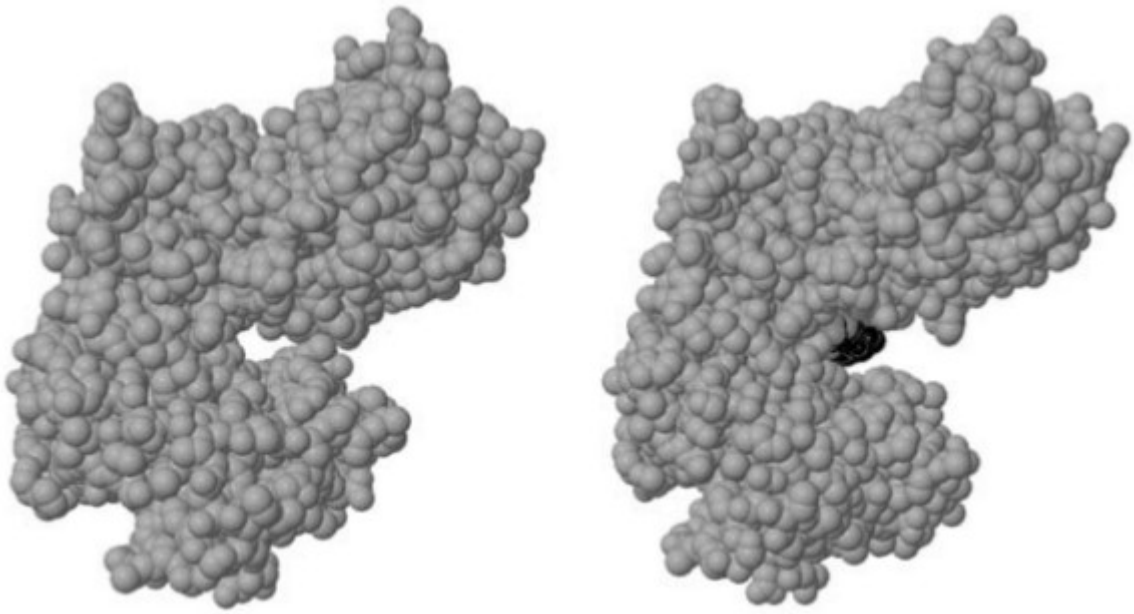


Fig. 3.1. O moleculă de proteină. Enzima hexokinază este reprezentată cu atomii individuali de pe suprafața sa sub formă de sfere mici. Enzima are o cavitate adâncă în care se potrivește molecula mică de glucoză, așa cum se arată în imaginea din dreapta.

Așadar, trebuie să vă imaginați celule pline cu miliarde de molecule proteice, de forme și dimensiuni diverse, care se răsucesc, se rotesc, vibrează și se mișcă continuu unele pe lângă altele. Fiecare tip de proteină are o suprafață chimică unică, care guvernează interacțiunile sale sociale cu alte molecule. Ea poate recunoaște alte molecule specifice prin difuzie și legare. Dar există o altă proprietate crucială pentru argumentul meu: proteinele pot exista în mai multe stări, o descoperire făcută acum mai bine de patruzeci de ani.

În vara anului 1961, aproximativ două sute de biologi s-au reunit la Laboratoarele Cold Spring Harbor din Long Island, New York. Întâlnirea lor s-a intitulat „*Mecanisme de reglare celulară*”, un titlu care probabil părea plictisitor chiar și pentru participanți. La urma urmei, reglarea înseamnă de obicei uniformitate și lipsă de schimbare. Dar, dintr-o perspectivă istorică, rezultatul întâlnirii a fost o adevărată explozie intelectuală. La sfârșitul celor opt zile, biologii francezi François Jacob și Jacques Monod au prezentat un rezumat care avea să lumineze în cele din urmă evenimentele moleculare din fiecare interstițiu al unei celule vii. Cel mai important, în contextul acestei cărți, ei au arătat cum, în principiu, celulele vii efectuează calcule.

Ideea nouă, care apăruse independent în mai multe laboratoare și care acum găsise o voce unitară, era că proteinele sunt capabile să recunoască mai mult de un partener molecular, adică au două situsuri de legare. Mai mult, aceste două situsuri păreau capabile să interacționeze între ele, să comunice între ele de la o parte a moleculei la cealaltă. Trecerea simplă de la un situs de recunoaștere la două pare inofensivă la prima vedere, dar în realitate a fost o revoluție. De ce? Pentru că însemna că o proteină implicată într-un proces celular – de exemplu, o enzimă care produce glucoză – putea fi legată funcțional de un alt proces prin intermediul celui de-al doilea situs. Iar acest al doilea proces putea fi complet independent. Da, putea fi o reacție care implica un alt zahăr. Dar putea fi la fel de bine copierea ADN-ului, sinteza testosteronului sau producerea unui pigment ocular.

Mesajul profund era că moleculele de proteine permit evoluției să „conecteze” reacțiile unei celule în orice mod dorește.

Dar cum pot comunica între ele diferite părți ale unei molecule proteice? Din nou, hemoglobina ne oferă răspunsul. Celulele roșii din sânge, pline de molecule de hemoglobină, circulă în sânge. Ele preiau oxigenul din plămâni și îl eliberează în capilarele fine din restul corpului. Dacă ați călători cu o moleculă individuală de hemoglobină pe această rută, ați vedea că funcționează ca un plămân în miniatură. Pe măsură ce se leagă de oxigen, proteina se extinde ușor, deschizându-se într-o formă mai relaxată și mai flexibilă. Aceasta este oxihemoglobina de culoare roșu aprins din sângele arterial. Mai târziu, după ce hemoglobina a transportat oxigenul la creier, mușchi sau rinichi, forma sa se schimbă în direcția opusă, devenind deoxihemoglobina de culoare roșu închis, strâns legată, din vene. Elucidarea mișcărilor atomice care stau la baza acestor schimbări în anii 1960 a arătat pentru prima dată schimbări subtile în diferite părți ale unei molecule de proteină. Adăugarea unei molecule de oxigen la molecula de hemoglobină determină o schimbare minimă a poziției unor aminoacizi. Un aminoacid influențează altul prin legături slabe, ceea ce duce la o serie de schimbări în moleculă.

În termeni simpli, molecula de hemoglobină este un comutator molecular: ea trece de la o formă la alta atunci când se leagă de oxigen. Face acest lucru pentru a transporta oxigenul. Dar asta nu explică de ce și alte tipuri de proteine ar trebui să aibă un caracter Jekyll și Hyde. În anii 1950, biochimiștii erau ca niște copii care explorau o cutie uriașă cu jucării. Pe măsură ce se adânceau în lumea minunată a enzimelor, reacțiile pe care le descopereau erau uimitor de versatile și surprinzător de subtile. Reacțiile individuale dintr-o celulă rareori se desfășoară într-un mod neîngrădit. Sute de reacții enzimatice care produc și degradează molecule mici petrec la fel de mult timp în repaus cât și în mișcare. Enzima care catalizează prima etapă din secvența de reacții care sintetizează un aminoacid, de exemplu, funcționează la viteză maximă numai dacă acea moleculă mică este în cantitate redusă. Când aminoacidul este abundent și celula nu are nevoie să producă mai mult, enzima pur și simplu se oprește.

Controlul există și la nivel genetic, în producerea enzimelor. Informația ereditară a celulelor care specifică structura unei proteine este conținută în ADN. Această moleculă este formată din două lanțuri foarte lungi de patru tipuri de baze nucleotidice (molecule mici, bogate în azot) legate într-o secvență precisă. Instrucțiunile pentru fiecare proteină sunt conținute într-o regiune discretă a acestei secvențe numită genă. Alte proteine se leagă de ADN și controlează dacă o anumită proteină este efectiv produsă (exprimată). De exemplu, o proteină numită represor se leagă de genele care permit bacteriilor să utilizeze zahărul lactoză. Dacă nu este disponibilă lactoză, represorul se leagă pur și simplu de ADN și împiedică producerea genelor. Cu toate acestea, dacă lactoza pătrunde în celulă, se leagă de represor și îl comută într-o stare inactivă. Clema este ridicată de pe ADN, iar celula produce enzimele necesare pentru a utiliza lactoza ca hrană.

Aceste două tipuri de reglare, unul enzimatic și celălalt genetic, servesc ambele economiei celulei. Dar până la faimoasa întâlnire de la Cold Spring Harbor, nu se apreciase faptul că ele împărtășesc și un mecanism comun. Ceea ce au demonstrat Jacob și Monod a fost că ambele fenomene depind de proteine care recunosc două molecule distincte. O enzimă catalizează conversia chimică a unui aminoacid, cu excepția cazului în care detectează mai întâi un alt aminoacid; o proteină represoare se leagă strâns de o regiune specifică a ADN-ului, cu excepția cazului în care întâlnește și un zahăr. În ambele cazuri, există o țintă primară și un regulator secundar, iar aceste două molecule nu au neapărat o relație chimică între ele. Pentru a sublinia această caracteristică, Monod și Jacob au inventat cuvântul „**alosterie**”, din cuvintele grecești care înseamnă „*altul*” și „*formă*”.

Deoarece ținta primară și regulatorul recunosc locații diferite pe suprafața proteinei, legarea lor va avea efecte diferite. Un regulator, în special, se va lega întotdeauna în așa fel încât să promoveze o schimbare a formei moleculei proteice. Mici schimbări în pozițiile atomice se propagă prin structură și modulează forma situsului primar, făcându-l mai mult sau mai puțin deschis pentru activitate. Adesea, o moleculă mică se va lega de o enzimă și o va dezactiva. Acest lucru se întâmplă, de exemplu, atunci când există un lanț de enzime care transformă un material de bază într-un produs, funcționând ca diferitele etape ale unei linii de producție dintr-o fabrică. În aceste circumstanțe, este important ca celula să poată controla cantitatea de material care intră în linia de

producție; în caz contrar, ar putea produce prea puțin sau prea mult produs. O strategie aproape universală întâlnită în celule, cunoscută sub numele de inhibiție prin *feedback*, este aceea că produsul final acționează ca un regulator al primei enzime. Dacă produsul final este în cantitate insuficientă, enzimele funcționează la capacitate maximă. Dar dacă produsul se acumulează, astfel încât celula are un surplus, atunci inhibă prima enzimă, iar linia de producție încetinește în consecință. Aceeași logică funcționează, de altfel, și într-un termostat, când o creștere a temperaturii oprește încălzirea camerei.

Proteinele *alosterice* cu două stări sunt prezente peste tot în celulele vii, în fiecare colț și crăpătură. Ele sunt elementele constitutive ale flagelilor și ciliilor de pe suprafața celulei și ale numeroaselor filamente care îi traversează interiorul. Ele sunt motoarele moleculare care valorifică energia chimică pentru a determina divizarea celulelor, contracția mușchilor și, da, mișcarea *amoebelor.* Proteinele cu două stări încorporate în membranele celulare se deschid și se închid pentru a permite ionilor și moleculelor mici să intre și să iasă din celulă. Ele se află în centrul semnalelor electrice produse de celulele nervoase din creierul nostru și, prin urmare, stau la baza tuturor activităților noastre mentale. Proteinele cu două stări controlează copierea materialului genetic ADN și producerea proteinelor. Acționând ca niște comutatoare, ele răspund la semnalele provenite din alte părți ale celulei și, prin urmare, determină dacă anumite gene sunt activate sau dezactivate.

Așa cum Jacob și Monod au realizat acum cincizeci de ani, proteinele sunt conexiuni condiționale între diferite procese ale unei celule. Ele sunt comutatoare moleculare. O conexiune citește nivelurile de energie ale celulei prin legarea la o moleculă mică specifică și, după cum este necesar, declanșează eliberarea energiei stocate. O altă proteină leagă sinteza unei enzime de prezența unui hormon cheie. O alta deschide un canal de apă în membrană pentru a permite ajustarea concentrației de săruri din celulă. La baza fiecăreia dintre aceste legături cauzale se află o proteină care recunoaște două procese celulare. O schimbare într-un proces determină proteina să-și schimbe forma; în această nouă stare, proteina modifică un al doilea proces.

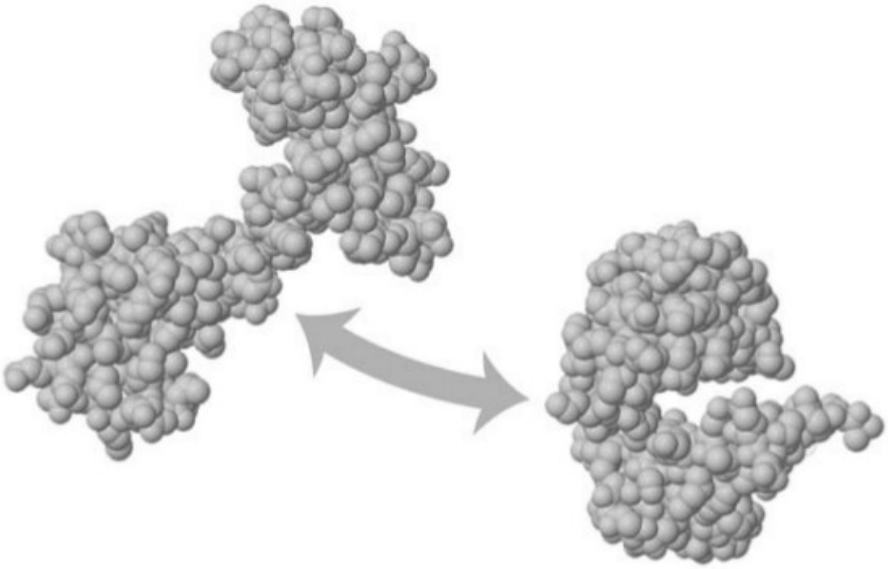


Fig 3.2. Un comutator proteic. Proteina calmodulină, care leagă calciul, suferă o schimbare de formă deosebit de substanțială.

Argumentul meu este următorul. Celulele vii trebuie să fie capabile de un fel de analiză logică, altfel nu ar putea supraviețui. Cum altfel ar putea microorganismele libere să evite obstacolele, să vâneze hrană, să răspundă la stimuli, să stocheze amintiri? Dacă ați vedea un șoarece sau o maimuță făcând aceste lucruri, ați putea spune „Ei bine, animalul are un sistem nervos”, ceea ce înseamnă că acesta conține o rețea de celule nervoase și mușchi interconectate, legate într-un mod complicat în creier. Dar o singură celulă nu are celule nervoase, așa că altceva trebuie să le facă treaba. Și candidații evidenți sunt moleculele de proteine. În primul rând, ele sunt materialul

cel mai abundent dintr-o celulă: celulele sunt formate din 70% apă, dar mai mult de jumătate din restul este proteină. Moleculele de proteine au structuri uimitor de diverse şi complexe şi îndeplinesc sarcini chimice incredibil de sofisticate. Mai mult, aşa cum tocmai am menţionat, ele au capacitatea de a exista în două forme: două forme care pot avea proprietăţi total diferite. Trecând de la o stare la alta, într-un mod sensibil la mediul înconjurător, ele funcţionează ca nişte comutatoare moleculare.

Imaginaţi-vă că sunteţi o moleculă enzimatică într-o celulă. Din cauza agitaţiei termice, săriţi în sus şi în jos cu o agitaţie nebunească, zguduindu-vă atât de violent încât doar legăturile puternice vă ţin împreună. Aceeaşi mişcare termică face ca alte molecule să vă bombardeze din toate părţile, lovindu-vă de un trilion de ori pe secundă.

Acum, marea majoritate a coliziunilor sunt trecătoare şi fără importanţă, dar nu toate. Eşti programat să recunoşti o specie moleculară particulară şi rară în mulţimea care se agită în jurul tău. Să numim această moleculă specială substanţa A. Sarcina ta ca enzimă este să pescuieşti moleculele A din mulţimea aglomerată. Aşadar, când, în sfârşit, una dintre ele se loveşte de tine, evenimentele iau o altă turnură. În loc de ciocnirea şi ricoşarea obişnuite, această întâlnire devine mai lentă şi mai persistentă. Convexităţile se potrivesc cu concavităţile, sarcinile pozitive şi negative se potrivesc, schimbările electrice se neutralizează, petele uleioase se lipesc. Molecula A se îngroapă într-un punct precis de pe flancul tău.

Acum răspundeţi. Lanţurile dvs. de aminoacizi se deplasează uşor; o moleculă de apă pe care aţi păstrat-o tocmai pentru această eventualitate împinge vizitatorul. Molecula A din grija dvs. se deformează din cauza acestor mişcări. Se îndoaie, unii dintre electronii săi se deplasează şi... poc! Actul este consumat. Molecula A din mâna dvs. se transformă într-o moleculă diferită din punct de vedere chimic, numită A' („A prim”). Poate că a pierdut nişte atomi, sau a câştigat alţii noi, sau poate că s-a schimbat în alt fel. Dar, indiferent de situaţie, A' are o structură diferită de A. Ne mai potrivindu-se perfect în situsul tău activ, se difuzează imediat şi se pierde în mulţime. Tu te apuci imediat să pescuieşti din nou.

În lumea atomilor şi moleculelor, astfel de evenimente sunt extrem de rapide. O enzimă tipică va converti substratul în produs (A în A') într-o milisecundă sau mai puţin. Unele superenzime o fac şi mai repede, convertind milioane de molecule în fiecare secundă.

Din punctul de vedere al chimiei celulare, eşti un canal, o conductă unidirecţională, care preia molecule **A** şi elimină molecule **A'**. Rapiditatea cu care faci acest lucru depinde, evident, de cantitatea disponibilă. Dacă moleculele **A** sunt rare şi greu de găsit, moleculele **A'** vor ieşi din conductă una câte una. Dacă **A** este abundent, debitul va deveni din ce în ce mai rapid, până la o anumită limită.

Încă nu ai efectuat niciun calcul, dar aici intervine caracterul tău Jekyll şi Hyde. Tu, enzima, poţi adopta două forme diferite. În una dintre acestea (numită starea „activă”), te transformi în **A'**, aşa cum s-a descris mai sus. În cealaltă stare, ”*off*”, eşti inert, incapabil să funcţionezi ca enzimă. Şi cum sunt controlate aceste două stări? Prin legarea unei a doua molecule, să o numim **B**. Dacă **B** este absentă, eşti inactiv: conversia conductei în **A'** nu poate continua. Dar dacă întâlneşti şi te legi de o moleculă **B**, treci în starea „*on*” şi reacţia poate avea loc. În termeni de operaţii logice, efectuezi următoarele:

IF (A) şi (B) atunci (A’)

Mai este ceva. Se poate întâmpla... probabil se va întâmpla... ca numărul de molecule **B** din celulă să fluctueze. Acestea pot creşte şi scădea odată cu nivelul de energie al celulei sau pot fi mai abundente atunci când celula se divide. Cum te va afecta acest lucru ca enzimă? În mod evident, producţia ta de **A'** va creşte şi va scădea, de asemenea — **B** scăzut, producţie **A'** scăzută şi aşa mai departe. În termeni biochimici, substanţa **B** provoacă o schimbare concertată în structura ta. Aceasta este *alosteria* în acţiune: o moleculă regulatoare se leagă de o enzimă (tu) şi provoacă o schimbare de formă (trecerea la o formă activă).

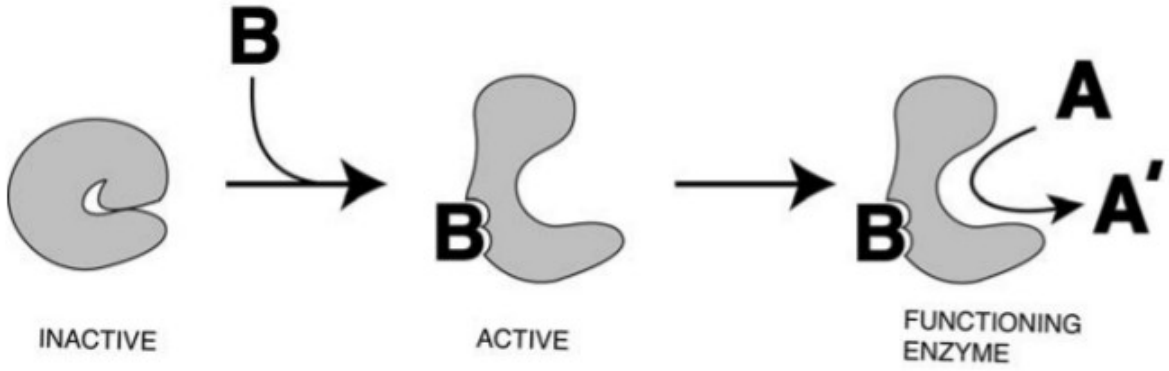


Fig. 3.3. Un comutator enzimatic. O proteină își schimbă forma atunci când se leagă de molecula mică B. În noua sa formă, proteina devine o enzimă funcțională capabilă să catalizeze o schimbare chimică (A în A').

Ceea ce faci ca enzimă este analog cu ceea ce face un tranzistor într-un circuit electronic (sau un tub vidat într-una dintre broaștele țestoase ale lui Grey Walter). Curentul electric care trece prin dispozitiv poate fi considerat ca fiind conversia conductei de către enzimă. Tensiunea de control, aplicată de obicei la terminalul de bază al tranzistorului, este ca o mică moleculă care se leagă de enzimă și îi reglează activitatea. Fluctuațiile mici ale concentrației de **B** controlează rata de producție a **A'**. Iar relația cantitativă dintre cele două nu trebuie să fie neapărat simplă. În funcție de detaliile structurii proteinei, producția chimică a enzimei poate fi o versiune amplificată a intrării sale, așa cum se întâmplă adesea în cazul unui tranzistor.

Deci aveți un tranzistor. Sau, mai degrabă, dacă ne gândim mai bine, aveți mii de tranzistoare diferite, deoarece într-o celulă există multe tipuri diferite de proteine. Fiecare poate efectua o operație logică în care, de fapt, citește concentrația unei molecule mici și citește o altă moleculă. Ce trebuie să faceți acum este să conectați aceste unități separate, formând un circuit. Și modul de a face acest lucru este simplu, cel puțin în principiu. Tot ce trebuie să faceți este să împărțiți moleculele. Pentru a conecta o serie de enzime într-un lanț, trebuie doar să faceți produsul unei enzime materia primă pentru următoarea. Dacă enzima 1 produce substanța 1, enzima 2 folosește substanța 1 pentru a produce substanța 2 și așa mai departe, veți avea, de fapt, o linie de producție. Cu condiția să aveți materie primă în cantitate suficientă, aceste enzime o vor transforma într-un flux constant într-un produs final. Reține că, deși folosesc termenii „linie de producție” și „flux”, enzimele nu trebuie să fie aranjate în mod liniar. Ele pot sări prin energia termică, oriunde în celulă și în orice orientare. Combinația dintre difuzie și recunoaștere prin legături slabe va asigura că acestea funcționează în ordinea corectă.

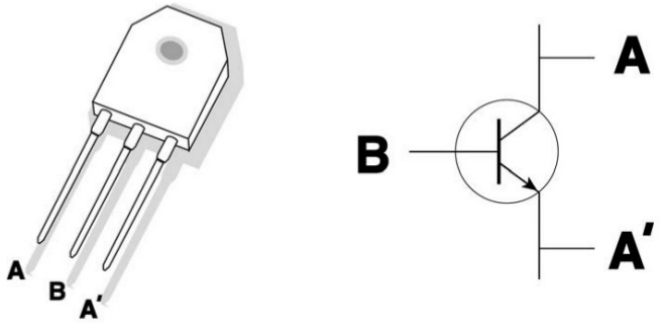


Fig. 3.4. Un tranzistor. Un tranzistor tipic are trei conexiuni electrice. Curentul care trece între conexiunile A și A' este modulat de tensiunea aplicată conexiunii B. O mică modificare în B poate duce la o modificare mare în A', ca în cazul unei enzime reglate. (Comparați cu enzima din figura 3.3.)

Pentru a evita să ne pierdem în simboluri, să revenim la lumea reală. Ceea ce am descris până acum nu este altceva decât baza reacţiilor biochimice. Mii de molecule mici din celule – zaharuri, aminoacizi, lipide, nucleotide şi altele – sunt modificate chimic de enzime. Moleculele mici sunt produse din alimentele pe care le consumăm. În procesul de digestie, alimentele sunt descompuse în compuşi mai mici, cu generarea de energie, o mare parte din aceasta apărând sub formă de ATP. Moleculele de care avem nevoie pentru creştere şi reparare sunt sintetizate în alte reacţii, determinate de energie. Sutele de enzime care realizează aceste transformări chimice sunt legate prin difuzie şi recunoaştere moleculară în reţele mari. Ele pot fi văzute ca hărţi metabolice care împodobesc pereţii laboratoarelor de biochimie, diagrame dense împodobite cu săgeţi, drepte, curbate sau ramificate.

În acest labirint de reacţii celulare, enzimele individuale acţionează ca nişte conducte, transformând o substanţă în alta. În ansamblu, sistemul aminteşte de instalaţia sanitară care transportă apa într-o clădire mare. Sau puteţi să vă gândiţi la cablurile electrice. Aceste analogii sunt utile, dar trebuie să fiţi atenţi. Reţineţi că săgeţile şi poziţiile de pe această hartă sunt iluzorii, desenate pentru comoditatea dvs., deoarece noi, oamenii, ne place să gândim în termeni spaţiali. În realitate, moleculele sunt amestecate în celulă. Nu există un singur mediu comparabil cu apa sau curentul electric care se mişcă prin reţea. Biochimiştii le place să vorbească despre fluxul sau curgerea moleculelor, dar acesta este jargon. Moleculele nu curg de fapt dintr-o locaţie în alta: termenii se referă de fapt la schimbări chimice, astfel încât moleculele mai îndepărtate pe hartă sunt mai puţin similare din punct de vedere molecular. Această metaforă între spaţiul chimic şi spaţiul fizic este crucială pentru noţiunea de calcul biologic, dar este nevoie de ceva timp pentru a vă obişnui cu ea.

Diferitele enzime dintr-o celulă sunt legate funcţional deoarece împărtăşesc un fond comun de molecule. Substraturile, produsele şi regulatorii provin toate din acelaşi set de substanţe chimice. Pe măsură ce concentraţia uneia creşte, concentraţia alteia scade. O moleculă mică, cum ar fi un aminoacid, poate fi produsă de o enzimă şi consumată de alta. O altă moleculă mică (cum ar fi AMP ciclic descris în capitolul 6) poate fi produsă de o enzimă, dar poate acţiona ca regulator pentru multe altele. Există, de asemenea, elemente de control global, sau substanţe care se difuzează prin celulă şi controlează un număr mare de reacţii diferite. Un bun exemplu este reprezentat de ionii de calciu care sunt pompaţi continuu din citoplasmă, dar care inundă celula în circumstanţe urgente, cum ar fi atunci când un mușchi se contractă sau un ovul este fertilizat de un spermatozoid. Dacă aţi încerca să reprezentaţi toate aceste reacţii şi conexiuni într-un diagramă, rezultatul ar fi într-adevăr complicat, o pădure impenetrabilă de linii.

De asemenea, ar fi dificil de analizat matematic. Un număr mare de enzime acţionează împreună în moduri greu de prevăzut. Unele aspecte ale chimiei celulare au fost studiate timp de decenii şi sunt relativ bine înţelese. Reţeaua de reacţii care transformă zaharurile şi aminoacizii este un exemplu elocvent: modelele computerizate şi teoriile metabolismului sunt foarte avansate şi relativ precise. Dar nici măcar aceasta nu este încă o ştiinţă exactă. Ar fi imposibil să prezici exact ce se va întâmpla dacă creşti concentraţia acestei enzime sau dacă modifici acea inhibiţie de *feedback*. Alte părţi ale reţelei, cum ar fi cascadele de semnale care controlează migraţia celulară sau răspunsurile la hormoni, sunt mult mai puţin dezvoltate. În aceste domenii active ale cercetării contemporane, cercetătorii încă caută componente cheie şi parteneri de legare cruciali.

Din fericire, nu am nevoie să cunosc fiecare detaliu al fiecărei molecule din celulă pentru argumentul meu. Scopul meu este mai modest: să înţeleg în mod general cum sistemele de proteine transmit şi procesează informaţii.

PATRU - Semnale proteice

Amoeba proteus nu este unul dintre acele organisme îndrăgite, precum şoarecii, muştele de fructe şi *E. coli*, care au fost alese pentru analize aprofundate de către biologii moleculari. Avem doar o cantitate limitată de informaţii despre genele, proteinele şi mecanismele sale de motilitate. *Amoebele* gigantice au multe caracteristici speciale, cum ar fi mişcările de curgere ale citoplasmei lor şi un înveliş gros, asemănător unui gel, pe suprafaţa lor, care sunt încă incomplet explorate. Mai mult, chiar dacă am avea norocul să dispunem de o listă completă a tuturor părţilor unei *amoebe*, tot nu am putea explica în detaliu cum funcţionează aceasta. Există multe aspecte ale sistemelor moleculare pe care încă nu le înţelegem.

Dar dacă ne detaşăm puţin şi ne întrebăm care sunt caracteristicile generale ale sistemelor de control şi ale mecanismelor de bază ale organismelor în general, am putea face progrese mai mari. Orice animal liber şi mobil trebuie să fie supus anumitor constrângeri, indiferent de mărimea sa. Aşadar, dacă examinăm caracteristicile generale ale modului în care, să zicem, un şoarece îşi controlează comportamentul (în unele privinţe mai bine înţeles), acestea ne-ar putea ghida cercetarea asupra unei *amoebe* migratoare.

Este clar, de exemplu, că pentru a fi independent mobil, orice organism trebuie să aibă detectoare senzoriale. Acestea trebuie să fie expuse la lumea exterioară — în cazul şoarecelui, acestea sunt ochii, urechile, nasul şi pielea — şi să răspundă selectiv la caracteristicile relevante ale mediului. Ştim, de asemenea, că senzorii generează semnale legate de mărimea şi tipul stimulului şi le transmit organismului. La şoarece, acestea din urmă corespund nervilor care se extind de la organele senzoriale la creier sau măduva spinării.

Odată ce semnalele sunt internalizate, ele trebuie procesate. Organismele sunt inundate de stimuli modelaţi în spaţiu şi timp. Ele trebuie să dea sens acestei avalanşe senzoriale înainte de a putea face ceva. Un amestec de mirosuri combinat cu un stimul tactil de tipul potrivit ar putea indica prezenţa unui potenţial partener, necesitând o anumită acţiune. O lumină puternică plus o temperatură ridicată ar putea semnala un pericol şi declanşa o altă reacţie. Pentru a evalua aceste senzaţii diferite — pentru a le compara, a le acorda priorităţi diferite — organismul trebuie să efectueze calcule.

Ce fel de calcule? Poate că organismul trebuie să cunoască efectul cumulativ al două sau mai multor stimuli şi, prin urmare, trebuie să efectueze o adunare. Sau poate că vrea să ştie cât de puternic este unul faţă de altul, echivalent cu o scădere. Sau animalul ar putea amplifica un tip de semnal în funcţie de nivelul unui stimul, ca şi cum ar roti butonul de volum al unui radio. Sau ar putea fi crucial să cunoască momentul de sosire al unor semnale specifice, cum ar fi bătaia unei aripi şi apropierea unei umbre. Dacă o secvenţă de impulsuri periodice soseşte dintr-o sursă externă, organismul ar putea beneficia de cunoaşterea frecvenţei acestora. Sau dacă un miros creşte şi scade în timp, poate că ar fi util să se ştie cât de repede se întâmplă acest lucru – într-adevăr, bacteriile folosesc ceva similar în căutarea surselor îndepărtate de hrană. Posibilităţile sunt nelimitate. Pentru un şoarece, aceste calcule au loc în sistemul nervos central. Odată ce o decizie a fost luată, semnalele trebuie trimise organelor corespunzătoare pentru a acţiona. La un şoarece, semnalele electrice călătoresc de-a lungul nervilor către muşchi şi îi determină să se contracte.

Aş dori să vă conving că sistemele de molecule proteice pot îndeplini toate aceste sarcini. Ele furnizează unei singure celule echivalentul organelor senzoriale, nervilor şi muşchilor. Formate din lanţuri de aminoacizi cu secvenţă unică, proteinele se pliază într-un număr mic de forme stabile şi pot trece de la una la alta în funcţie de condiţii. Ele interacţionează cu alte molecule din celulă prin procesele universale de difuzie şi formare de legături chimice slabe. Aceste caracteristici sunt omniprezente, fundamentale şi esenţiale. Dar evoluţia a elaborat acest mecanism de bază, a furnizat trucuri speciale care ajută la transmiterea semnalelor şi la procesarea informaţiilor.

Detectarea semnalelor din mediul înconjurător, de exemplu, necesită proteine de un tip special, cunoscute sub numele de receptori. Pielea unei celule este membrana sa, un strat subţire uleios format din lipide şi proteine care înconjoară citoplasma apoasă şi îi defineşte limita. Orice

proteină care acționează ca detector senzorial trebuie, prin urmare, să fie cel puțin parțial scufundată în membrană. Scufundarea completă este dificilă. Proteinele individuale sunt atât de mari încât porțiuni din ele ies în apa din jur, ca niște aisberguri globulare care plutesc într-o mare de lipide. Receptorii sunt încorporați în membrana celulară, cu o porțiune expusă la exteriorul celulei și o altă porțiune expusă la citoplasma din interiorul acesteia. Ei sunt ideali pentru a transmite informații de la unul la altul.

Celulele au sute de tipuri diferite de receptori. Fiecare este specializat în detectarea unei substanțe anume — poate o proteină, o peptidă, un aminoacid, un zahăr, un steroid, un acid gras sau chiar un gaz dizolvat. Baza fizică a recunoașterii de către un receptor este legarea selectivă de tipul cheie-broască. Fiecare receptor are un situs de legare pe care îl prezintă lumii exterioare. Dacă o moleculă potrivită este transportată prin difuzie către această gură deschisă, ea se potrivește perfect prin formarea multor legături slabe. Urmează apoi o cascadă de schimbări interne în receptor, determinând receptorul să-și schimbe forma. Această schimbare de formă trece rapid prin membrana celulară — de obicei în mai puțin de o milisecundă. Celula a înregistrat oficial că a întâlnit o moleculă de un anumit tip.

Următorul pas este să transmitem aceste cunoștințe către alte locații. Am menționat deja un mod de transmitere: schimbările într-o cascadă de reacții enzimatice. Prima enzimă produce o moleculă mică care servește ca material de pornire pentru a doua enzimă, a doua produce materialul de pornire pentru a treia și așa mai departe. Evident, dacă enzima 1 își mărește brusc activitatea (deoarece este atașată la un receptor care tocmai a primit un semnal), atunci acea schimbare se va transmite celorlalte enzime și moleculelor pe care le influențează. Este o modalitate perfect fezabilă de a transmite un mesaj... deși nu foarte eficientă.

O metodă mai rapidă și mai controlată de transmitere a semnalelor, utilizată pe scară largă de celule, este modificarea chimică a proteinelor. În loc să utilizeze legarea unei molecule mici pentru a declanșa o schimbare proteică, celulele utilizează enzime care atașează grupuri de atomi la o proteină prin legături puternice. Rețineți că modul precis în care se pliază un lanț de aminoacizi este extrem de sensibil la interacțiunile dintre atomii săi. Perturbări mici de orice fel pot modifica aceste interacțiuni și pot provoca — dacă acestea au fost selectate de evoluție — o schimbare bruscă a formei. Astfel, există proteine care detectează căderea de tensiune la nivelul unei membrane — vitală pentru semnalele electrice produse de celulele nervoase. Există proteine care răspund la forțe fizice locale, detectând, de exemplu, întinderea membranei celulare pe măsură ce celula absoarbe apă. Așadar, nu este de mirare că, dacă atașați un grup chimic chiar și la un singur aminoacid, acest lucru poate determina proteina să treacă de la o formă la alta.

Incredibila varietate de enzime dintr-o celulă include multe care acționează asupra altor proteine. De obicei, o astfel de enzimă poate atașa un mic grup chimic la proteina țintă, cum ar fi un grup metil (carbon și trei atomi de hidrogen, notați CH_3) la un anumit aminoacid. Sau poate adăuga un grup acetil (derivat din acid acetic), un zahăr sau un lipid. Aceste grupuri sunt fizic mici în comparație cu întreaga proteină, nu mai mari decât un nasture de la o bluză. Dar când este adăugat în locul potrivit – și putem lăsa evoluția să găsească acest loc – noul grup poate declanșa o schimbare seismică. Cu alte cuvinte, provoacă o cascadă de atomi care își schimbă poziția, astfel încât molecula de proteină să capete o formă diferită. Exact aceleași argumente pe care le-am prezentat în capitolul anterior pentru legarea și dezlegarea moleculelor mici pot fi aplicate atașării unui nou grup. Din nou, aceasta oferă o legătură funcțională între două procese care altfel nu ar avea nicio legătură într-o celulă.

Există, desigur, diferențe. Modificările chimice durează de obicei mai mult decât simplele evenimente de legare. Dacă celula trebuie să inverseze rapid schimbarea de formă, atunci trebuie să adopte o a doua enzimă pentru a face acest lucru. Mai mult, modificarea chimică a unei proteine necesită un aport de energie - participarea unui intermediar activat, ”cu energie ridicată”, care conduce reacția necesară până la finalizare.

Deși celulele își modifică proteinele în multe moduri diferite, simpla adăugare a unui grup fosfat este de departe cea mai comună. De fapt, aproape jumătate din toate moleculele de proteine

dintr-o celulă pot transporta unul sau mai multe grupuri fosfat, o proporție uimitor de mare. Enzimele care adaugă fosfați la alte molecule, sau kinaze, sunt la fel de numeroase. ADN-ul uman codifică gene pentru câteva mii de kinaze diferite, fiecare cu propria țintă moleculară.

Legăturile chimice puternice sunt de lungă durată. Rezistența lor asigură faptul că acestea rezistă efectelor perturbatoare ale energiei termice pentru perioade lungi de timp. Așadar, acestea ar putea fi relativ permanente. De exemplu, adăugarea de grupuri fosfatice la o proteină din celulele nervoase codifică amintirile de lungă durată în creier. Dar, din punctul de vedere al propagării mesajelor, avem nevoie de molecule proteice care pot fi activate și dezactivate, de preferință foarte rapid. Din acest motiv, majoritatea kinazelor dintr-o celulă sunt asociate în celulă cu o a doua enzimă care le inversează efectul — o fosfatază care îndepărtează fosfatul atașat la proteină.

Într-o cale de semnalizare tipică, proteinele sunt modificate și demodificate continuu. Kinazele și fosfatazele funcționează neîncetat ca furnicile într-un cuib, adăugând grupuri fosfat la proteine și îndepărtându-le din nou. Pare un exercițiu inutil, mai ales dacă luăm în considerare faptul că fiecare ciclu de adăugare și îndepărtare costă celula o moleculă de ATP – o unitate de energie prețioasă. Într-adevăr, reacțiile ciclice de acest fel au fost inițial etichetate ca „inutile”. Dar acest adjectiv este înșelător. Adăugarea de grupări fosfat la proteine este cea mai comună reacție din celule și stă la baza unei mari părți din calculele pe care le efectuează acestea. Departe de a fi inutilă, această reacție ciclică oferă celulei o resursă esențială: un dispozitiv flexibil și rapid adaptabil.

O modalitate bună de a înțelege funcționarea unei reacții ciclice este prin prisma apei. Imaginați-vă un rezervor care se umple cu apă de la un robinet și, în același timp, pierde apă dintr-un robinet situat în partea inferioară. Pe măsură ce nivelul apei din rezervor crește, rata de pierdere prin robinet va crește, deoarece aceasta depinde de presiunea hidrostatică. În cele din urmă, rata de intrare și rata de pierdere se vor echilibra exact, iar nivelul apei va atinge o stare stabilă, cunoscută din punct de vedere tehnic sub denumirea de echilibru dinamic.

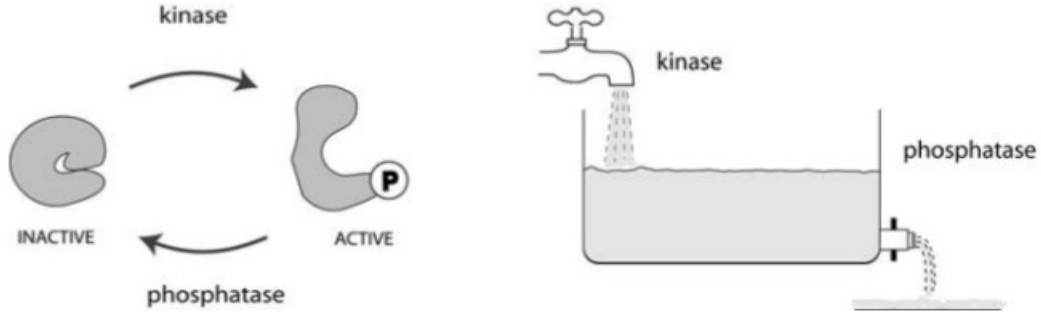


Fig. 4.1. O reacție ciclică. În partea stângă, este prezentată o reacție în care un grup fosfat (P) este adăugat continuu la o proteină și apoi eliminat din nou. Două enzime, o kinază și o fosfatază, controlează separat adăugarea și eliminarea fosfatului. În partea dreaptă, concentrația proteinei cu fosfat este reprezentată de nivelul apei dintr-un rezervor, iar cele două enzime de fluxurile de intrare și ieșire.

Acum, gândiți-vă ce se va întâmpla dacă deschideți robinetul mai mult. Apa intră acum în rezervor mai repede decât poate ieși. Nivelul din rezervor crește până când ieșirea din robinet echilibrează din nou robinetul. Sau, dacă doriți, puteți obține același rezultat închizând robinetul de jos în loc să deschideți robinetul de sus: nivelul final depinde de echilibrul dintre cele două. O altă idee obținută prin această analogie se referă la cât de repede poate reacționa nivelul apei. Dacă atât robinetul, cât și robinetul de scurgere lasă să treacă un firicel lent de apă, atunci schimbările din rezervor vor dura mult timp până se vor acumula. Dar dacă robinetul și robinetul de scurgere curg cu putere, orice schimbare în unul sau în celălalt va produce o creștere sau o scădere viguroasă a nivelului apei.

Nivelul apei din această analogie reprezintă numărul mediu de grupări fosfat dintr-o populație de molecule de un anumit tip. Robinetul reprezintă o kinază care adaugă grupări fosfat, iar

vana o fosfatază care le elimină. Capacitatea de a controla robinetul și vana este realistă, deoarece kinazele și fosfatazele sunt, fără excepție, reglate. Ele sunt ele însele comutatoare controlate de alte molecule legate de alte căi.

Reacția ciclică este un dispozitiv logic. Din nou, o putem compara cu un comutator electronic, în acest caz unul format din trei tranzistoare echivalente. Tranzistorul central asigură ieșirea dispozitivului (proteina având un fosfat adăugat și eliminat). Celelalte două tranzistoare sunt cele două enzime care adaugă și elimină grupările fosfat, respectiv. Aceste controale suplimentare adaugă mai multe avantaje. În primul rând, ele permit ca întregul proces ciclic să fie condus de ATP. În analogia noastră, gravitația a făcut ca apa să cadă în rezervor și să iasă la fund. Forța motrice echivalentă într-o reacție ciclică este energia chimică. Grupările fosfat pornesc dintr-o stare de energie ridicată în ATP, trec la o stare de energie ușor mai scăzută atașate de o proteină și ajung la cea mai scăzută stare de energie dintre toate, sub formă de ioni fosfat simpli în soluție. În acest fel, enzimele unei reacții ciclice se conectează la sursa de energie a celulei, utilizând energia chimică eliberată din alimente.

Astfel, proteina noastră computațională poate fi modificată la fel de rapid pe cât necesită celula. În termeni chimici, ea se poate roti ca o roată, cu grupuri de fosfați atașându-se și detașându-se de multe ori pe secundă. Dacă celula are într-adevăr nevoie să modifice foarte rapid concentrația proteinei modificate, ea poate face acest lucru. Tot ce trebuie să facă este să activeze sau să dezactiveze reacția de adăugare a fosfaților, iar concentrația va scădea brusc, la viteza ciclului de rotație. Nu există acumulare de produse sau epuizare a substraturilor care să încetinească procesul, așa cum s-ar întâmpla într-un lanț liniar de reacții enzimatice.

Am menționat mai sus că enzimele care adaugă și elimină grupările fosfat sunt ele însele reglate — de exemplu, prin legarea de molecule mici. Earl Stadtman și colegii săi au examinat capacitățile acestei strategii comune în 1977. Ei au studiat conversia ciclică a unei enzime specifice între două forme, una cu fosfat și una fără fosfat. Ei au demonstrat, mai întâi prin analiză teoretică și mai târziu prin biochimie umedă reală, că răspunsurile de intrare/ieșire ale acestor cicluri pot fi modulate într-un interval larg. Multe studii similare au confirmat și extins ulterior aceste rezultate. Durata răspunsului acestor enzime – modul în care cresc și scad – poate avea aproape orice formă. În special, ele pot fi, dacă este necesar, foarte precise, ca niște comutatoare digitale.

Modificatorii chimici mici, precum fosfatul, au un avantaj suplimentar: pot furniza unei proteine numeroase intrări și ieșiri. Să luăm în considerare enzima *glicogen sintaza*, un element cheie în echilibrul energetic al organismului. După cum sugerează și numele, această enzimă catalizează formarea glicogenului, un polimer al glucozei utilizat de celule pentru stocarea energiei. Și deoarece echilibrul energetic este extrem de important pentru organism, această enzimă este supusă unor controale elaborate. Când tocmai am mâncat o cină copioasă și ne-am prăbușit într-un fotoliu, *glicogen sintaza* din ficat funcționează la o eficiență ridicată, construind mici granule de glicogen. În schimb, dacă am efectuat muncă fizică grea toată ziua și am sărit peste prânz, *glicogen sintaza* este oprită, în timp ce alte enzime descompun glicogenul, eliberând zahăr pentru a fi utilizat în creier, în mușchi și în alte părți. Înțelegem în detaliu baza moleculară a acestei comutări, care ilustrează ambele tipuri de reglare pe care le-am întâlnit. În primul rând, *glicogen sintaza* este activată atunci când se leagă de o moleculă mică — un zahăr fosfat a cărui concentrație crește atunci când celulele au glucoză în abundență. În al doilea rând, aceasta este inhibată de atașarea grupărilor fosfat la aminoacizi specifici.

Dar, spre deosebire de enzima idealizată descrisă anterior, această enzimă reală are cel puțin nouă situsuri pentru grupările fosfat! Cel puțin patru enzime diferite (kinazele 1, 2, 3 și 4 din fig. 4.2) catalizează aceste adăugări. O complicație suplimentară este că unele dintre aceste situsuri trebuie ocupate înainte ca fosfatul să poată fi adăugat la celelalte, adică reglarea este ierarhică.

Este aproape ca și cum *glicogen sintaza* ar fi un instrument muzical ciudat, cu comenzi ornamentate pe suprafața sa, precum opritoare și valve. O valvă este apăsată când enzima întâlnește și se leagă de o moleculă mică; alte valve sunt apăsate pe măsură ce grupările fosfat sunt adăugate sau eliminate. Unele dintre formele chimice astfel create au activități diferite; altele pot avea locații spațiale diferite în celulă sau pot interacționa diferit în mediul social al citoplasmei. Este posibil ca

fiecare dintre zecile de „note” diferite care pot fi redate pe această trompetă proteică să fie, în esență, unică.

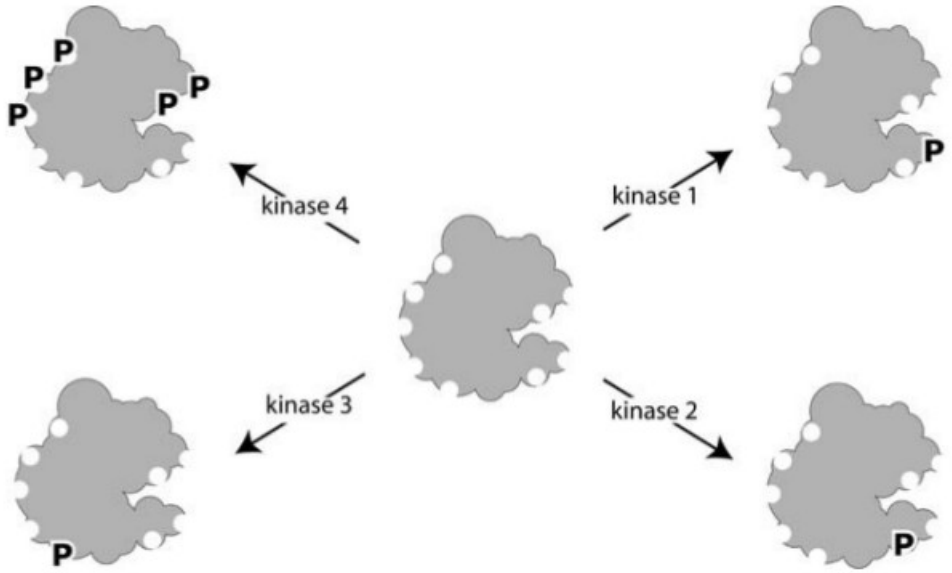


Fig. 4.2. O enzimă cu multe controale. Enzima glicogen sintaza are nouă situsuri pe suprafața sa care pot primi o grupare fosfat (P). Patru enzime (kinaze) adaugă grupări fosfat la aceste situsuri, la viteze care fluctuează în funcție de condițiile din celulă. În consecință, glicogen sintaza există în multe forme, fiecare cu un set particular de grupări fosfat.

Există multe alte tipuri de modificări ale structurii proteinelor. Acestea constituie o caracteristică unică a sistemelor vii și, în prezent, nu au echivalent electronic.

Una dintre bazele domeniului inteligenței artificiale este o lucrare publicată în 1943 de un neuropsihiatru, Warren McCulloch, și un matematician, Walter Pitts. În această lucrare, ei au demonstrat că un număr mic de celule nervoase idealizate, conectate în circuite, pot efectua practic orice operație logică dorită, indiferent de complexitatea acesteia. Autorii au declarat: «Datorită caracterului „totul sau nimic” al activității nervoase, evenimentele neuronale și relațiile dintre ele pot fi tratate prin intermediul logicii propoziționale». Deși s-a recunoscut de la început că aceste dispozitive (sau neuronii McCulloch-Pitts) erau artificiale și extrem de simplificate, s-a argumentat că nu exista niciun motiv pentru care celulele nervoase reale din creier să nu fie capabile să efectueze operații la fel de inteligente. Puțini ar fi astăzi în dezacord cu această teză.

La fel ca în cazul neuronilor, la fel se întâmplă și cu proteinele. Deoarece moleculele de proteine pot efectua operații logice, le putem reprezenta, dacă dorim, ca o formă de element computațional similar cu un neuron McCulloch-Pitts. Moleculele de proteine furnizează celulei un set de componente pentru a construi practic orice circuit, lăsând deoparte pentru moment întrebarea de ce ar dori să facă acest lucru.

Imaginați-vă, de exemplu, o proteină cu două posibile situsuri fosfatice (cum ar fi trompeta *glicogen sintazei*, dar cu doar două chei). Chiar și o structură atât de simplă ar putea efectua operații logice. Proteina ar putea fi activă numai atunci când ambele situsuri au o grupare fosfatică atașată, fiind inactivă în caz contrar. Sau ar putea fi activă dacă doar situsul **A**, dar nu și situsul **B**, ar fi ocupat. Sau este de conceput ca fie situsul **A**, fie situsul **B** să funcționeze... și așa mai departe.

Funcționarea acestei enzime teoretice ar fi atunci conformă cu un sistem de logică matematică inventat de matematicianul englez George Boole la mijlocul secolului al XIX-lea. Algebra booleană oferă o descriere sistematică a posibilelor interacțiuni logice dintre două intrări, folosind operatori cu nume precum AND, OR și NOT. Situația în care ambele grupuri fosfat trebuie să fie prezente corespunde unui comutator AND; dacă oricare dintre cei doi fosfați îndeplinește funcția, este un comutator OR; și așa mai departe. Algebra booleană a început ca o formă abstrusă

de matematică pură, dar a devenit în mod neașteptat relevantă pentru aspectele practice odată cu apariția computerelor. Ideea că moleculele biologice, cum ar fi enzimele, ar putea acționa și ca comutatoare booleene a fost explorată pe larg. Ca dovadă a principiului, cercetătorii au creat comutatoare booleene din molecule biologice în laborator, folosind enzime, gene sau seturi mici de gene.

Comutatoarele booleene rareori există singure, fie într-un computer, fie într-o celulă vie. Ele sunt aproape întotdeauna conectate în module mai mari, cu proprietăți mai complicate. Conexiunile se realizează atunci când ieșirea unui comutator acționează ca intrare pentru un al doilea comutator. De exemplu, dacă o enzimă produce glucoză și o a doua enzimă transformă glucoza într-un alt zahăr, atunci cele două enzime sunt conectate funcțional. O altă modalitate de a realiza o conexiune este dacă ieșirea unei enzime este un regulator al alteia. Enzima despre care am discutat în capitolul 3, care catalizează reacția **A —> A'** și este reglată de **B**, acționează ca o conexiune între trei substanțe, **A, A'** și **B**.

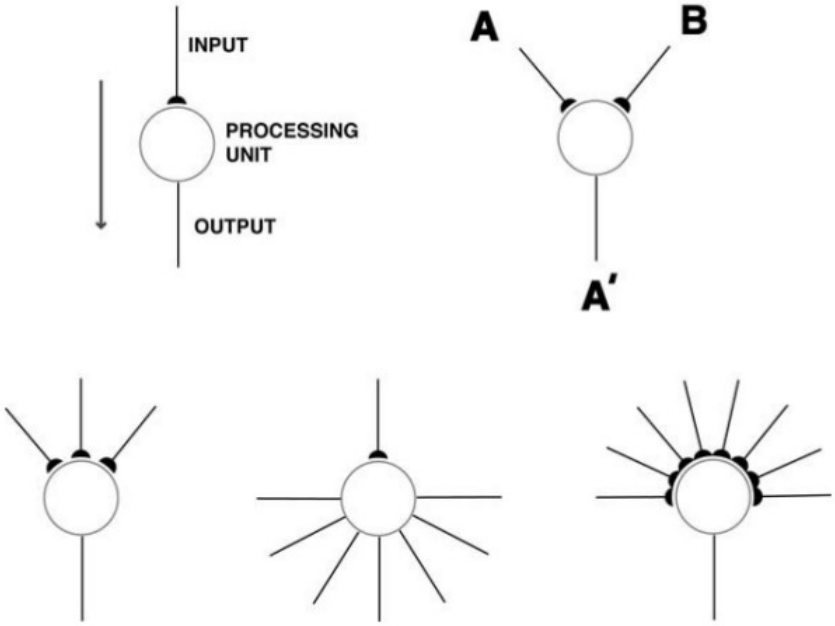


Fig. 4.3. Enzimele ca elemente de calcul. O singură unitate de procesare dintr-o rețea de calcul efectuează o operație logică asupra intrării sale și produce o ieșire (stânga sus). În mod similar, o enzimă sau altă proteină dintr-o celulă (dreapta sus) se leagă de obicei de una sau mai multe alte molecule (în acest caz A și B) și își modulează funcția (producția de A') în funcție de concentrațiile diferite ale acestora. Jumătatea inferioară a figurii afișează aranjamente de intrări și ieșiri întâlnite în enzimele reale.

Și acestea sunt enzime simple. Exemplul de mai sus cu *glicogen sintaza* ne arată că o singură proteină poate acționa ca punct de convergență pentru multe intrări. În schimb, o kinază care adaugă un grup fosfat la multe proteine diferite (așa cum fac majoritatea) permite unui singur stimul de intrare să se răspândească în multe direcții. Având la dispoziție o cutie cu aceste mici unități de procesare, le-am putea conecta aproape în orice mod dorim.

Seturi de proteine legate între ele colaborează pentru a îndeplini sarcini simple. Trei enzime dintr-o bacterie marină formează un oscilator, adăugând sau eliminând grupuri fosfat în funcție de ora din zi. O cascadă de kinaze din drojdie filtrează fluctuațiile rapide ale puterii osmotice din mediul înconjurător, permițând în același timp celulei să răspundă în mod semnificativ la schimbările mai lente. Enzimele care descompun zaharurile produc o dinamică lentă-rapidă care amintește de închiderea ușii unui lift (care se oprește în secunda în care un picior îi stă în cale). Există sute de alte motive circuit posibile. La fel cum cuvintele unei limbi sunt combinate în diferite moduri pentru a forma propoziții și paragrafe, motivele circuit sunt utilizate pentru a construi rețele biologice mari.

Folosind aceste circuite elementare, putem, în principiu, proiecta orice circuit dorim: conectându-le în spațiul biochimic. Aceasta este baza pentru rețelele mari de reacții metabolice cunoscute de biochimiști. Este, de asemenea, modul în care substanțe precum hormonii, care acționează în exteriorul unei celule, determină propagarea semnalelor în citoplasma și nucleul acesteia. Desigur, proiectarea unui astfel de circuit de la zero nu este o chestiune trivială: reacțiile trebuie să aibă specificitățile potrivite și să funcționeze la o viteză adecvată înainte ca circuitul în ansamblu să funcționeze așa cum trebuie. Una dintre cele mai ușoare modalități de a realiza acest lucru este prin încercări și erori. Configurați conexiunile pe un computer și apoi modificați ratele diferitelor reacții. După fiecare modificare, rulați rețeaua și vedeți cât de aproape se apropie de ceea ce doriți, o procedură cu unele similitudini cu evoluția.

Nu sugerez că celulele vii calculează funcții logice sau matematice abstruse de dragul lor. O celulă hepatică nu dorește să calculeze logaritmi în baza 10 sau să găsească rădăcina cubică a unui număr mare. Celulele au o agendă diferită. În ciuda analogiilor pe care le-am remarcat, există și multe diferențe atât în „hardware”, cât și în „software” pe care celulele le utilizează în comparație cu dispozitivele electronice.

O caracteristică a computerelor electronice care, la prima vedere, pare să le diferențieze de sistemele vii este faptul că funcționează în mod digital. Televizoarele, telefoanele mobile și laptopurile transmit semnale în secvențe lungi de unu și zero. Adică, ele canalizează electronii în fluxuri care alternează, intermitent și în secvențe precise, între un nivel de bază reprezentat de 0 și un nivel maxim reprezentat de 1. În mod similar, componentele hardware utilizate în astfel de dispozitive sunt adesea proiectate să funcționeze într-un mod „totul sau nimic”. Un tranzistor tipic, de exemplu, funcționează combinând tensiuni cât mai aproape posibil de un mod logic idealizat, sau boolean. De asemenea, acestea acționează foarte rapid, iar un circuit electronic tipic transportă multe milioane de biți (zerouri și unu) în fiecare secundă.

Organismele vii, în schimb, par a fi incorigibil analogice. Cu alte cuvinte, ele nu se schimbă în trepte, în unu și zero, ci ca o variabilă continuă pe o gamă largă. Dacă măsurați practic orice caracteristică a indivizilor dintr-o populație de șoareci sau oameni, cum ar fi culoarea, greutatea sau dimensiunea, veți găsi o distribuție uniformă — adesea cu un singur vârf larg. O cultură de celule cutanate sub microscop prezintă un amestec de organite și structuri care variază în număr, dimensiune, formă și poziție într-un mod aparent capricios — nimic digital aici. În mod similar, în funcționarea normală de zi cu zi a corpului nostru, parametri precum temperatura, rata metabolică și glicemia cresc și scad într-un mod analog continuu.

Dar, dacă ne gândim puțin, ne dăm seama că diferența dintre computerele vii și cele nevii nu este clară. Majoritatea dispozitivelor electronice prezintă și caracteristici analogice. Căldura, lumina și sunetul sunt toate de natură analogică, astfel încât termostatele, camerele foto și microfoanele trebuie să citească intrări care variază continuu într-un interval de valori. De obicei, acestea convertesc aceste intrări în fluxuri de zerouri și unu pentru a efectua calcule digitale, apoi le convertesc înapoi într-un format analogic pentru a fi percepute de simțurile noastre umane. Nici măcar nu este necesar ca calculele să fie efectuate în mod digital. Există calculatoare analogice care convertesc variabilele în cantități electrice, cum ar fi curentul și tensiunea. În loc să ofere un răspuns discret **da** sau **nu**, calculatoarele analogice indică cât de mult, producând de obicei un curent electric care are o valoare distinctă între două limite extreme. Curentul poate crește și scădea pentru a reprezenta traiectoria de zbor a unui avion sau viteza vântului într-un uragan.

La fel cum dispozitivele electronice nu sunt neapărat digitale, nici sistemele biologice nu sunt neapărat analogice. Observăm acest lucru la nivelul genelor. Moleculele materialului ereditar ADN sunt formate dintr-un lanț liniar, sau polimer, de compuși chimici mai mici legați între ei prin legături puternice. Subunitățile repetitive nu sunt aminoacizi, ca în cazul proteinelor, ci baze nucleotidice: patru tipuri, desemnate prin simbolurile A, C, T și G. Secvența lor în molecula în formă de lanț (din motive chimice, ADN-ul nu se pliază în structuri compacte ca proteinele) codifică informația genetică a organismului. Din punct de vedere computațional, așadar, am putea reprezenta fiecare bază ca un număr binar din două cifre fără a pierde nicio informație. De exemplu, am putea înlocui fiecare **A** cu **00**, **C** cu **01**, **T** cu **10** și **G** cu **11**. O serie de baze din ADN, cum ar fi

AATGACTAGACCTGGTAA ...

ar fi atunci înlocuită cu

00001011000110001100010110111100000 . . .

un şir care are fără îndoială un format digital. Genele individuale codificate în ADN sunt adesea activate sau dezactivate complet de factori externi (de obicei proteine), ca nişte comutatoare binare. Logica complicată a proceselor de dezvoltare (adesea denumite programe de dezvoltare) provine din circuitele construite din gene şi proteinele care le controlează.

Chiar şi moleculele de proteine au caracteristici digitale. Proteinele *alosterice* adoptă una dintre puţinele conformaţii discrete şi trec rapid de la o stare la alta, într-un mod „totul sau nimic". Ele fac comutări cu tranziţii foarte bruşte, precum cele care transportă semnale în creier şi în sistemul nervos. Canalele şi pompele care transportă ioni în şi din celulele nervoase creează răspunsuri electrice care sunt caracteristic abrupte şi de tipul „totul sau nimic". Acestea pot fi detectate şi măsurate prin poziţionarea unui electrod special în apropierea moleculei din membrană. Dacă rezultatele sunt afişate pe un osciloscop, un dispozitiv care înregistrează schimbările de tensiune în timp, acestea arată o serie de impulsuri cu undă pătrată — creşteri şi scăderi abrupte ale tensiunii, care sunt cât se poate de apropiate de o ieşire digitală.

Astfel, atât sistemele vii, cât şi dispozitivele electronice utilizează tehnologia digitală şi analogică. Fiecare format are avantajele sale. Circuitele analogice pot fi foarte rapide şi necesită adesea mai puţine componente. Circuitele digitale au avantajul unei fiabilităţi mai mari şi sunt mai bune pentru transmiterea informaţiilor în situaţii zgomotoase.

În realitate, se pare că multe circuite din celulele vii utilizează o strategie situată undeva între cele două extreme, denumită uneori ***logică fuzzy***. Aparatele electrocasnice, cum ar fi aspiratoarele, maşinile de spălat şi frigiderele, încorporează adesea circuite cu *logică fuzzy.* Un încălzitor de cameră poate fi controlat de temperatura ambiantă, umiditate, ora din zi şi preferinţele utilizatorului. Aceşti parametri diferiţi, trimişi circuitului de control al încălzitorului, ar fi combinaţi într-un mod judicios — aproape ca o persoană care decide dacă să rotească butonul de control în sus sau în jos. De exemplu, camera ar putea fi rece, dar nu umedă; ar putea fi după ora 20:00, când energia electrică este taxată la tarife reduse; aş putea prefera o temperatură mai ridicată a camerei la sfârşitul zilei. Fiecăruia dintre aceşti factori i se poate atribui o valoare numerică şi se pot combina matematic în circuitul încălzitorului pentru a determina puterea sa reală.

Putem obţine câteva informaţii despre mecanismele utilizate de celule analizând modul în care acestea utilizează azotul. Acesta este un element crucial pentru toate sistemele vii, iar multe enzime sunt implicate în distribuţia sa. Enzima *glutamin sintază* ocupă o poziţie deosebit de influentă, asemenea unei cabine de semnalizare care controlează o reţea de linii feroviare. Aceasta încorporează amoniacul în aminoacidul glutamină, care serveşte apoi ca formă uşor accesibilă de azot pentru mulţi alţi compuşi esenţiali, inclusiv subunităţile proteinelor şi ADN-ului.

Enzima în sine este un ansamblu de douăsprezece subunităţi într-o structură cu inel dublu şi este reglată de toate mecanismele menţionate în acest capitol. Moleculele mici se leagă de situsurile enzimei, provocând activarea sau inhibarea acesteia. De asemenea, ea este modificată chimic — în acest caz, grupările adăugate enzimei nu sunt fosfaţii cunoscuţi, dar afectează activitatea catalitică în acelaşi mod. Din nou, activitatea precisă a enzimei depinde de modificările efectuate. O constelaţie de influenţe din alte căi transmite informaţii despre starea actuală a ofertei şi cererii de azot.

Această situaţie duce la o imagine complicată, care aminteşte de un dispozitiv controlat de *logica fuzzy.* Fiecare dintre intrările către *glutamin sintaza* are o contribuţie ponderată în funcţie de importanţa sa. Această enzimă poate recunoaşte diferite combinaţii şi îşi poate modifica activitatea în consecinţă. Prin urmare, performanţa sa este mult mai bogată decât cea a unui singur tranzistor digital.

Revenind la *amoeba* noastră târâtoare, am arătat cum anumite proteine speciale, receptorii, inserați în membrană, servesc ca detectori senzoriali. Un alt set mai mare de proteine din citoplasmă integrează mesajele provenite de la aceşti receptori, le procesează şi le transmite către fiecare parte a celulei. Acum, în ultima etapă a căii, semnalele trebuie să-şi facă efectul — să controleze mişcările organismului.

Majoritatea celulelor animale se mişcă cu ajutorul unui sistem de filamente proteice cunoscut sub numele de *citoschelet*. Filamentele se extind în citoplasmă, ataşându-se ici şi colo de membrană, nucleu şi alte structuri. Citoscheletul oferă nu numai suport structural (aşa cum sugerează termenul „schelet"), ci şi forţa motrice pentru mişcare, acţionând în acest sens mai degrabă ca un muşchi. Într-adevăr, muşchii din braţe şi picioare sunt formaţi din reţele uriaşe de filamente proteice care generează contracţii prin alunecarea unele peste altele. Celulele animale care se deplasează pe suprafeţe, cum ar fi *amoebele* şi celulele albe din sânge care rătăcesc prin corp în căutarea bacteriilor invadatoare sau a celulelor moarte sau pe cale de a muri, utilizează un mecanism de mişcare bazat pe o proteină numită *actină*. Aceasta formează filamente lungi şi subţiri care se asamblează într-o varietate de reţele, geluri şi fascicule prin interacţiunea lor cu o serie de alte proteine speciale. O altă clasă de filamente proteice numite *microtubuli* asigură căile pentru transportul activ al moleculelor şi organitelor în interiorul celulei. Microtubulii formează fusul distinctiv observat în celulele în diviziune, care transportă cromozomii nou formaţi în celulele fiice.

Detaliile sunt extrem de complicate. Cascadele de reacţii de semnalizare care se răspândesc de la receptorii din membrană ajung în cele din urmă la citoschelet şi îi modifică starea şi performanţa. Interacţiunile dintre moleculele de proteine favorizează creşterea filamentelor de *actină*. Filamentele de *actină* care se alungesc împing marginea frontală a celulei înainte (şi pseudopodele se extind). În alte părţi ale celulei, alte semnale declanşează interacţiuni între *actină* şi proteine motorii, cum ar fi *miozina*. Aceasta din urmă are capacitatea de a se deplasa de-a lungul filamentelor de *actină* folosind ATP-ul omniprezent ca sursă de energie. Mişcările *miozinei* trag de filamentele de *actină*, determinându-le să se adune şi să se contracte — acesta este, în esenţă, modul în care celula îşi retrage capătul posterior. Coordonarea acestor activităţi multiple în diferite părţi ale celulei (o problemă majoră pentru o celulă atât de mare precum *Amoeba proteus*) are ca rezultat o mişcare integrată.

Atunci, revenind la întrebarea pe care am pus-o la începutul acestui capitol, cum funcţionează moleculele din interiorul unei celule ca un sistem nervos? Răspunsul este că ele detectează stimulii din mediu şi codifică modalitatea şi intensitatea acestora. Ele transmit informaţii despre aceste semnale către diferite locaţii ale celulei şi le combină cu alte semnale. Sistemele moleculare procesează semnalele astfel încât să producă un rezultat logic. Interacţionând cu alte sisteme de proteine, specializate în producerea de efecte mecanice mai degrabă decât chimice, semnalele de ieşire produc mişcări fizice. Celula se mişcă într-un mod informat, dacă nu chiar inteligent.

Este un tip de maşină de calcul foarte diferit de cele cu care suntem obişnuiţi şi este nevoie de ceva timp pentru a ne obişnui cu ea. Există paralele între acţiunea moleculelor individuale de proteine şi cea a componentelor unui circuit electronic. Dar există şi diferenţe enorme. O moleculă de proteină este probabil de o mie de ori mai mică în dimensiune liniară decât un tranzistor de siliciu. Ca şi cum ar fi o compensare, însă, ea este de obicei prezentă în mii de copii individuale, împrăştiate în diferite locuri într-o singură celulă. Multe molecule, în special cele mici, sunt într-o mişcare violentă continuă datorită energiei termice. Cum poţi conecta circuite în aceste condiţii? Unde sunt firele?

Răspunsul este că echivalentele firelor sunt molecule care se difuzează şi interacţionează. De obicei, o moleculă produsă de o enzimă se difuzează pe o distanţă scurtă până la a doua enzimă. Pe parcurs, ea intră în contact fugitiv cu mii de alte molecule. Dar ignoră aceste întâlniri şi se opreşte doar când ajunge la a doua enzimă. Numai această proteină are un situs de legare care se potriveşte atât de bine cu contururile moleculei difuzate încât se leagă şi se lipeşte. Prima enzimă a influenţat

acum a doua, nu prin trecerea electronilor într-un fir de cupru, ci prin mișcarea fizică a unei molecule.

Deci nu există fire. De fapt, termenul „circuite biochimice” este eronat din mai multe puncte de vedere, fiind, fără îndoială, rezultatul tendinței noastre de a atribui metafore spațiale proceselor de tot felul. În realitate, un semnal care traversează o celulă este o schimbare a numărului de molecule specifice în anumite locuri. Semnalele se deplasează dintr-un loc în altul prin difuzie și sub influența catalizei enzimatice. Pentru noi, acest proces pare greoi și întâmplător. Dar în lumea atomilor și moleculelor, el poate fi uimitor de rapid și eficient. Să sperăm că așa este, deoarece gândurile și acțiunile noastre depind tocmai de acest mecanism! Sinapsele care leagă o celulă nervoasă de alta sau conectează o celulă nervoasă de un mușchi depind tocmai de această secvență de difuzie și legare. Moleculele (neurotransmițătorii) eliberate de activitatea de semnalizare a unei celule se difuzează peste un spațiu minuscul (aproximativ lungimea a o sută de atomi așezați cap la cap) către a doua celulă, unde se leagă și activează un nou semnal. Totul se întâmplă în mai puțin de o milisecundă.

Am putea compara și modul în care se realizează conexiunile. Într-un dispozitiv electronic, cum ar fi un televizor, unitățile funcționale de diferite dimensiuni sunt conectate printr-o dispunere extrem de logică a legăturilor conductoare de electricitate. În comparație, cablarea unei celule se bazează în ultimă instanță pe structurile atomice ale moleculelor sale mari. Structurile acestora specifică moleculele cu care vor interacționa și efectul pe care îl vor avea — de exemplu, dacă o proteină va fi modificată prin adăugarea unui fosfat și unde (la care aminoacid).

În cele din urmă, schema de cablare — sau, mai precis, rețeta pentru realizarea conexiunilor — este scrisă în secvențele de perechi de baze din ADN, deoarece acestea specifică forma tridimensională și chimia suprafeței proteinelor. Dar formarea efectivă a conexiunilor în sine este lăsată la voia întâmplării procesului de mișcare termică. Este ca și cum o colecție de componente electrice – rezistențe, tranzistoare, condensatoare – ar fi fost etichetate cu numere individuale, puse într-o pungă, agitate astfel încât pozițiile lor să fie aleatorii, și apoi conectate în funcție de numerele lor. Aceasta ar fi o sarcină fără sens pentru un inginer electronist: în primul rând, nu ar fi suficient spațiu pentru toate firele. Dar pentru o celulă vie plină de molecule care se difuzează liber, este o soluție extrem de practică.

Dacă am putea intra în celulă ca niște călători miniaturali și am vedea moleculele sale ca lumini de diferite culori, am avea o experiență caleidoscopică copleșitoare. Luminile pulsatorii și intermitente, ca niște focuri de artificii care se mișcă în modele complexe, ar indica, prin culoarea și frecvența lor, concentrațiile locale de molecule din celulă și, prin urmare, starea fiziologică actuală a acesteia. Dacă am ști cum să citim acest cod, ne-ar spune ce a mâncat celula, ce molecule produce, cât de aproape este de divizare. Poate că ne-ar spune chiar și ce știe celula despre mediul înconjurător și despre ea însăși.

CINCI - Cablu celular

Dificultatea principiilor generale în biologie este că acestea sunt îngropate într-o mulțime de detalii. Teoria evoluției i-a venit lui Charles Darwin numai după ani de interes pentru istoria naturală și o lungă călătorie pe mare care l-a cufundat într-o multitudine de variații naturale. Cea mai puternică generalizare a biologiei a fost distilată dintr-o multitudine de cazuri speciale, precum alcoolul dintr-o masă de cereale în fermentație. Chiar și astăzi, deși puțini oameni de știință pun la îndoială validitatea teoriei lui Darwin, modul în care funcționează poate fi subtil și greu de definit.

Același lucru se poate spune și despre calculele celulare. Deși am descris într-un mod abstract modul în care moleculele de proteine realizează conexiuni și efectuează transformări logice, este dificil să înțelegem cum funcționează acestea în practică. Încercați să cartografiați toate interacțiunile proteină-proteină chiar și într-o regiune mică a celulei și veți crea o masă de linii dens întrețesute imposibil de deslușit. Așadar, în ceea ce privește evoluția, cel mai bun mod de a înțelege cum funcționează calculul proteic într-o celulă este să urmați un singur fir — alegeți un exemplu care dezvăluie mecanismele de bază cu o claritate deosebită. Și unul dintre cele mai bune locuri în care să căutați, aș spune, este modul în care bacteriile caută hrană. Toate componentele principale ale acestei căi de semnalizare sunt cunoscute, de la intrare la ieșire. Parcurgând-o pas cu pas, voi arăta cum moleculele de proteine stau la baza unei forme simple de comportament celular. Lecțiile învățate din acest circuit pot fi aplicate organismelor superioare, inclusiv oamenilor.

Chimiotaxia în bacteria *Escherichia coli* — capacitatea acesteia de a înota către surse îndepărtate de hrană sau de a se îndepărta de stimuli nocivi — depinde de un set mic de proteine. Calea începe, în mod logic, cu receptorii: molecule încorporate în membrană care privesc lumea exterioară. Datorită situsurilor de legare de pe suprafața lor, receptorii recunosc anumite molecule mici. Substanțele precum aminoacizii și zaharurile, care indică prezența hranei, sunt tratate ca *atractanți*, în timp ce substanțele potențial dăunătoare, precum ionii de nichel și acizii, sunt tratate ca *repelenți*. Deși doar patru tipuri de receptori supraveghează împrejurimile, fiecare dintre aceștia este multifuncțional, astfel încât, în ansamblu, permit bacteriei să detecteze peste cincizeci de *atractanți* și *repelenți*. Acesta este universul său chimic. O bacterie tipică are în total aproximativ zece mii de molecule receptori, majoritatea grupate la un capăt al celulei.

De asemenea, are flageli, de obicei patru până la șase, distribuiți aleatoriu în jurul celulei, împreună cu motoarele rotative care îi pun în mișcare. Așa cum am văzut în capitolul I, aceste motoare determină microorganismul să se rostogolească prin schimbarea direcției de rotație și, prin urmare, să se îndrepte către surse de hrană îndepărtate. Cumva, aceste două procese – detectarea moleculelor de semnalizare la un capăt al căii și rotația motoarelor la celălalt capăt – sunt cuplate. Acest „cumva” este crucial – transmiterea răspunsului.

Forța motrice a acestei căi este o reacție ciclică care mai întâi adaugă o grupare fosfat la o proteină și apoi o elimină. O proteină atașată la interiorul receptorilor efectuează de fapt acest ciclu singură, servind atât ca kinază, cât și ca fosfatază. Ea transferă o grupare fosfat din ATP la unul dintre aminoacizii săi și apoi, după un timp, o eliberează din nou într-un ciclu nesfârșit. Receptorii accelerează reacția de câteva sute de ori, în funcție de starea lor. Condus de energia disponibilă în ATP, ciclul kinazei asigură atât amplificarea semnalului de intrare, cât și acționează ca un comutator pentru a activa și dezactiva răspunsul în mod clar.

Kinaza poate transfera fosfatul său către proteinele din aval în calea semnalului. Una dintre acestea, CheY (**Che** pentru chimiotaxie, pronunțată „key”), asigură legătura crucială cu motoarele. Deplasându-se înainte și înapoi prin difuzie, forma purtătoare de fosfat a acestei proteine mici, **CheYp**, reglează direcția de rotație a motoarelor. Concentrațiile ridicate de **CheYp** determină microorganismul să se rostogolească (rotație în sensul acelor de ceasornic a motoarelor), în timp ce concentrațiile scăzute suprimă rostogolirea și încurajează microorganismul să înoate lin (rotație în sens invers acelor de ceasornic).

Prima lecție pe care ne-o oferă calea chimiotaxiei este că moleculele sale proteice nu plutesc toate liber. Deși sunt perfect capabile să se difuzeze în citoplasmă și membrană și să-și găsească partenerii, oricât de îndepărtați ar fi, ele sunt în mare parte imobilizate. La capătul de detectare al

căii, zeci de mii de molecule proteice, inclusiv receptorii și kinaza, se adună într-un disc plat și neregulat.

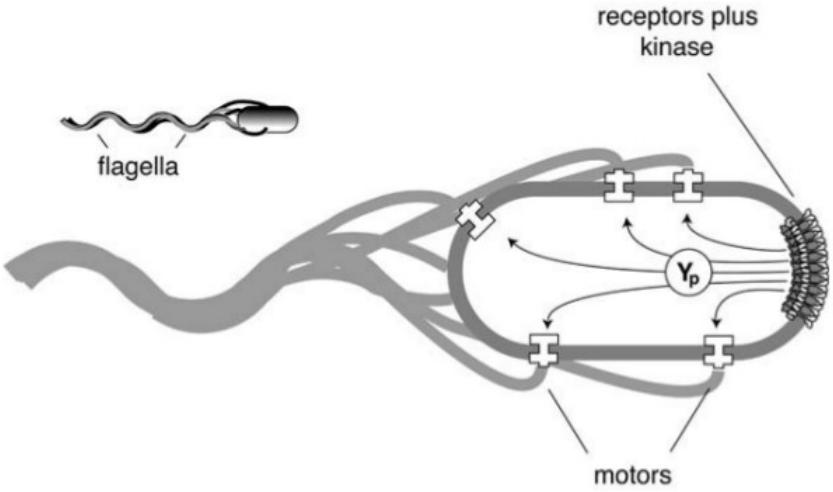


Fig. 5.1. Semnalele care controlează înotul bacterian. Proteinele receptori inserate în membrana celulară detectează substanțele chimice de interes din fluidul înconjurător. O kinază asociată cu receptorii adaugă un fosfat la o proteină, CheY, la o viteză care depinde de stimulii externi. Produsul CheYp (Yp) se difuzează apoi prin citoplasmă către motoarele flagelare, unde influențează rotația acestora.

Receptorii lungi și subțiri străpung membrana, astfel încât pot vedea în afara celulei, în timp ce alte proteine sunt stivuite pe fața interioară a membranei, scufundate în citoplasmă. Legături slabe țin proteinele adiacente împreună, cu o orientare și o forță precise, astfel încât structura să aibă o arhitectură caracteristică. Evident, evoluția a depus eforturi considerabile pentru a crea această structură minusculă, dar de ce?

Răspunsul este că proteinele capătă funcționalități suplimentare prin colaborare. Întregul complex proteic are capacități mai mari decât suma părților componente. În cazul grupului de receptori, unul dintre avantaje este sensibilitatea. Prin legăturile sale slabe, sistemul este echilibrat astfel încât o schimbare a doar câțiva receptori individuali poate declanșa o serie de evenimente care implică un număr mai mare de molecule de kinază. Chiar și cea mai mică adiere de mâncare surprinde bacteria, determinând-o să reacționeze pozitiv. Grupul ajută, de asemenea, la discriminarea între diferite arome și oferă un cadru pentru memoria bacteriei.

Celulele vii sunt pline de structuri formate din multe molecule de proteine: complexe proteice. Citoplasma nu este atât o supă subțire și apoasă, cât o supă groasă de pește, cu bucăți mari și mici formate în principal din proteine. Este adevărat că unele calcule biochimice au loc în soluție. Dar multe altele au loc într-o stare solidă, condensată, cu schimbări chimice și de formă care se propagă de la o proteină la alta prin contact fizic direct. Grupul de receptori din membrana bacteriană detectează și procesează semnalele din exteriorul celulei: nu numai că amplifică semnalele de intrare, ci și analizează evoluția lor în timp. Complexele proteice din sinapsele creierului au o capacitate de procesare similară, dar mai complicată. În alte părți se pot găsi complexe proteice cu părți mobile care funcționează ca niște motoare miniaturale. Unele, acționate de ATP, se deplasează dintr-un loc în altul în interiorul celulei de-a lungul liniilor de tramvai proteice. Altele, cum ar fi structura în formă de butoi care atașează un flagel bacterian la celulă, sunt făcute să se rotească de ionii care curg printr-o membrană. În ultimele decenii, în celule au fost descoperite mașini proteice de o varietate și sofisticare uimitoare. Acestea îndeplinesc toate funcțiile de bază ale unei celule, inclusiv copierea și repararea moleculelor de ADN, controlul expresiei genelor și fabricarea și degradarea moleculelor proteice.

Moleculele proteice dintr-un complex mare interacționează în moduri foarte specifice. Nu numai că ocupă o anumită locație, cu un set definit de vecini, dar acțiunile lor sunt, de asemenea, ordonate în timp. O serie de reacții sau schimbări de formă se propagă prin complex, fiecare

schimbare depinzând de cea anterioară. Această proprietate organizată, în stare solidă, asemănătoare acțiunilor unui mecanism de ceas sau unei părți dintr-un motor, a dus la descrierea acestor ansambluri ca fiind mașini proteice. Descrierea este deosebit de potrivită atunci când funcția principală a mașinii este de a produce mișcări, ca în cazul motoarelor moleculare care transportă mici săculețe învelite în membrană (vezicule) și alte încărcături de-a lungul căilor proteice dintr-o locație în alta. Dacă observați una dintre acestea la microscop, veți vedea că se deplasează cu o viteză constantă pentru o perioadă, apoi se oprește și pornește din nou. Dar mașinile proteice pot avea și o funcție chimică. Un complex proteic care se deplasează de-a lungul unui cromozom făcând o copie a ADN-ului sau unul de pe suprafața unei celule vegetale care învârte fibre de celuloză va trece prin la fel de multe schimbări interne complexe de conformație.

Distincția dintre chimie și mecanică este o invenție umană și nu una care privește celula. La nivel atomic, toate mișcările implică o schimbare chimică, iar toate schimbările chimice creează mișcări. Diferența este mai degrabă una de grad decât de natură.

Pot merge mai departe. La fel ca microcipurile individuale dintr-un circuit electronic, complexele proteice efectuează seturi de operații logice. Uneori, rezultatul este o mișcare fizică vizibilă, ceva ce se poate observa la microscop. Alteori, este o transformare chimică care poate fi detectată numai printr-o analiză sofisticată. Dar principiul de bază din perspectiva acestei cărți este același: toate sunt forme de calcul. Deși sunt construite din molecule simple, complexele proteice funcționează cumva la un nivel superior. Se pare că au făcut un pas în direcția vieții.

De fapt, chimiotaxia *E. coli* funcționează prin intermediul a două complexe proteice. Unul este grupul de receptori legați de membrană și proteinele asociate despre care tocmai am vorbit; celălalt este motorul. Bacteria are de obicei patru până la șase motoare dispuse în locuri aleatorii pe suprafața celulei. Fiecare este capabil să rotească flagelul atașat de câteva sute de ori pe secundă și să inverseze direcția în decurs de o zecime de secundă. Construit din mai mult de patruzeci de proteine diferite, motorul flagelar are un inel de elemente statice încorporate în membrană și un rotor central. Are și alte părți necesare pentru a controla direcția și pentru a-și dirija propria asamblare (în mod remarcabil, motorul și flagelul continuă să crească în lungime în timp ce se rotesc). Rotația este determinată de un flux de ioni de hidrogen (protoni) care se întorc în celulă prin opt canale proteice, cam ca apa într-o turbină.

Comunicarea între complexul receptor și fiecare dintre motoare se realizează prin difuzie. Moleculele de **Che Y** preiau un fosfat din complexul receptor la o viteză care reflectă condițiile din exteriorul celulei. Apoi se difuzează prin citoplasmă până când întâlnesc întâmplător unul dintre motoarele flagelului. Acolo se lipesc: cu cât se leagă mai multe molecule de **CheYp**, cu atât este mai probabil ca motorul să se rotească în sensul acelor de ceasornic și, prin urmare, să genereze o răsucire.

Proteinele își schimbă forma la fiecare etapă a acestei căi. Receptorii există în cel puțin două stări distincte, stabilizate de *atractanți* și *repelenți*. Deoarece receptorii sunt strâns legați de proteine precum kinaza de pe fața interioară a membranei, starea lor influențează starea vecinilor lor. Schimbările de formă se propagă. Kinaza centrală acționează ca un motor în doi timpi, comutând între două stări pe măsură ce creează grupuri fosfat active. Apoi, când un fosfat este transferat către **CheY**, această din urmă proteină își schimbă forma și se difuzează în citoplasmă. Legarea **CheYp** de motor inițiază o altă cascadă de schimbări de formă, determinând motorul să schimbe direcția de rotație. Acestea sunt doar câteva dintre schimbările principale. Povestea completă ar fi într-adevăr complicată, cu molecule care trec de la o stare la alta cu intensitate stroboscopică în fiecare parte a căii, de la receptori la motoare.

Acum pot oferi o explicație moleculară memoriei bacteriene. Bacteriile stochează o înregistrare continuă a substanțelor atrăgătoare pe care le întâlnesc. Aceasta le spune dacă lucrurile sunt mai bune sau mai rele: dacă cantitatea de molecule alimentare din vecinătatea lor este mai mare sau mai mică decât era cu câteva secunde în urmă. Este o strategie pragmatică: dacă condițiile se îmbunătățesc, continuă să înoți; dacă nu, răsucește-te și încearcă o altă direcție.

Puteți investiga originile acestui record în detaliu, expunând bacteriile la o schimbare bruscă a concentrației unui atrăgător. Acum este clar că ceea ce provoacă reacția bacteriilor nu este concentrația de *aspartat* în sine, ci rata sa de schimbare. O creștere sau o scădere bruscă a *aspartatului* creează un semnal — modifică frecvența de rostogolire sau nivelul **CheYp**. Dar odată ce *aspartatul* a ajuns la o concentrație stabilă, microorganismul nu mai răspunde. Biologii numesc acest fenomen adaptare, dar un matematician care examinează evoluția în timp a răspunsului l-ar numi diferențiere. Prin măsurarea ratei de schimbare a semnalului, grupul de receptori a efectuat, de fapt, un calcul!

Cum se întâmplă acest lucru? Răspunsul, într-un cuvânt, este metilarea, adică adăugarea chimică a unui grup metil (—CH_3). Acesta este un alt tip de modificare a proteinelor, similar cu adăugarea unui fosfat. Două enzime din grupul receptorilor adaugă și elimină continuu grupuri metil din receptori. Grupurile metil, al căror număr crește și scade, controlează semnalele trimise de receptori, funcționând într-un mod similar cu controlul volumului la un radio.

Imaginați-vă că ascultați un program radio îndepărtat, al cărui volum fluctuează în mod imprevizibil. Să presupunem că încercați să mențineți intensitatea sunetului constantă, rotind un control al volumului care, din păcate, este greu de rotit. Creșterile și scăderile bruște sunt prea rapide pentru dvs.: sunetul fie dispare, fie vă zgârie timpanele. Dar lăsați semnalul să se stabilizeze și veți ajunge cu ușurință la un echilibru. În mod similar, numărul de grupări metil de pe receptori crește și scade odată cu semnalele care intră în celulă. Metilarea tinde să anuleze semnalul cauzat de stimulul extern. Ea rămâne în urma semnalelor deoarece enzimele funcționează relativ lent, și de aceea răspunsul insectei reflectă rata de schimbare a factorilor de atracție externi.

Numărul de grupuri metilice transportate de receptori — precum reglarea butonului de volum — este o măsură a concentrației de atrăgător în trecutul recent. Fiecare receptor are opt locuri de metilare posibilă și poate avea între zero și opt grupuri metilice. Zero înseamnă că butonul de volum este rotit complet în jos (o condiție care ar putea apărea ca răspuns la *repelenți*). Opt înseamnă că butonul de volum este rotit la valoarea maximă (o doză uriașă, saturantă, de atrăgător). Majoritatea receptorilor se vor afla, în cea mai mare parte a timpului, undeva între aceste două extreme. Dar numărul precis al grupărilor metilice și distribuția lor între diferitele tipuri de receptori – reamintim că insecta are patru specii distincte de receptori – reflectă mediul recent eșantionat de bacterie. Aceasta este, într-adevăr, memoria la care m-am referit. Este o înregistrare care indică celulei dacă condițiile se îmbunătățesc sau se înrăutățesc (în ceea ce privește aprovizionarea cu hrană) și ce trebuie făcut în acest sens.

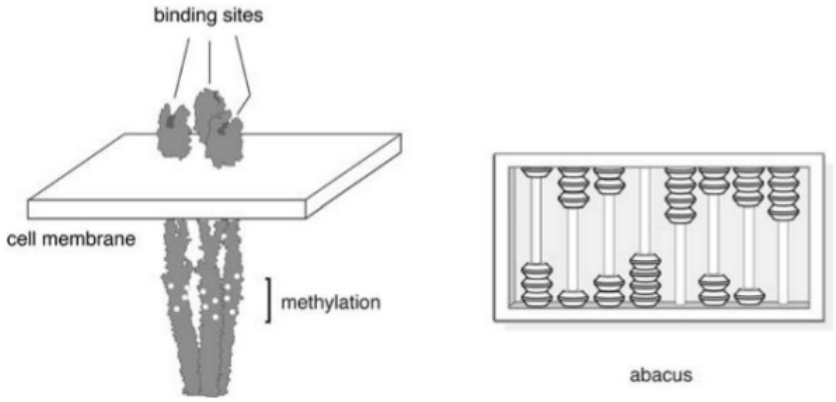


Fig. 5.2. Grupuri metilice ale receptorilor. În partea stângă este prezentat un grup de trei molecule ale receptorilor chimiotactici. Fiecare receptor are un situs de legare expus în exteriorul celulei și o coadă lungă imersată în citoplasmă. Coziile conțin un număr de situsuri (opt per receptor) la care se poate adăuga o grupare metil. Când bacteria detectează substanțe atrăgătoare, se adaugă grupări metil — numărul acestora reflectă concentrația substanței atrăgătoare. Grupările metil acționează astfel ca un fel de dispozitiv de numărare, similar unui abac (dreapta), care ține evidența expunerii recente la substanțele atrăgătoare.

Şi ce face metilarea în termeni moleculari? Ei bine, reduce unele sarcini electrice pe receptor şi probabil face receptorul mai puţin flexibil. Rezultatul final este că receptorul devine mai predispus să adopte forma sa activă — mai predispus să stimuleze moleculele kinazei învecinate. Acum adaugă mai multe grupuri fosfat la moleculele **CheY**, iar creşterea **CheYp** determină motoarele să se rotească. Deci, comutarea proteinelor, sau *alosteria*, este crucială pentru această formă simplă de memorie.

O temă recurentă a acestei cărţi este natura extrem de variabilă a chimiei celulare. Componentele circuitului celular există în multe stări chimice subtil diferite — unul dintre motivele pentru care sunt atât de receptive, fiind capacităţile materialelor nevii. Grupul de receptori de chimiotaxie de pe suprafaţa bacteriei *E. coli* ilustrează această calitate proteică. Dacă calculaţi câte tipuri diferite de receptori de chimiotaxie pot exista — permiţând ca fiecare dintre cele opt situsuri de pe oricare dintre cei patru receptori să fie *metilat* sau nu — atunci răspunsul este mai mult de o mie. Dar dacă luaţi în considerare faptul că receptorii din membrană sunt de fapt grupaţi în seturi de câte trei, numărul devine şi mai mare. Acum trebuie să calculaţi câte tipuri de triplete de receptori pot exista, iar răspunsul este mai mult de un miliard (imaginaţi-vă că alegeţi seturi de trei persoane dintr-un director care conţine mai mult de o mie de nume).

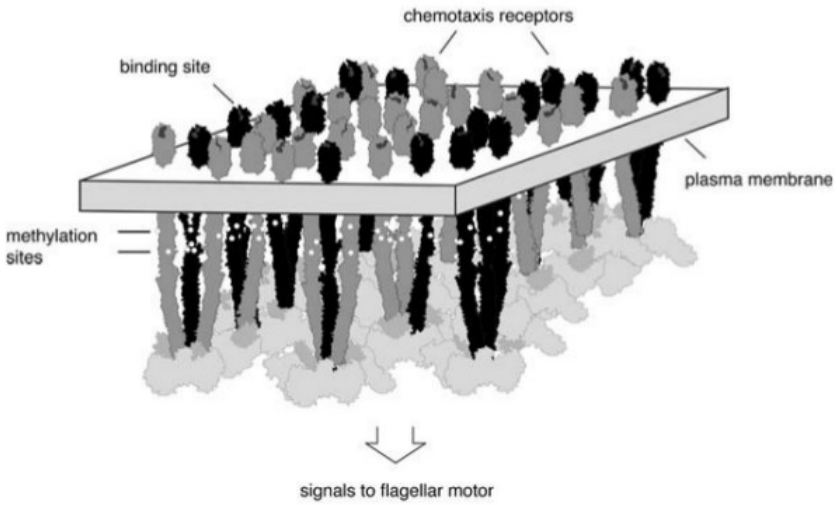


Fig. 5.3. Vedere schematică a grupului de receptori de pe suprafaţa bacteriană. Receptorii lungi şi subţiri, coloraţi aici în gri sau negru pentru a indica dacă sunt activi sau inactivi, sunt inseraţi în membrană cu situsurile lor sensibile de legare expuse în exteriorul celulei. Celelalte capete ale receptorilor se asociază cu alte proteine de semnalizare, cum ar fi kinaza.

Dar grupul de receptori dintr-o celulă bacteriană conţine, de obicei, câteva mii de triplete. Aşadar, numărul de stări posibile pe care le poate avea în ansamblu este ridicol de mare. Nu numai că este mai mare decât numărul de celule dintr-o populaţie de bacterii imaginabilă, dar depăşeşte cu mult numărul de atomi din universul cunoscut. În toate sensurile, este infinit.

Nu pretind, desigur, că fiecare stare posibilă a unui grup de receptori are o funcţie biologică distinctă. Dimpotrivă: majoritatea vor fi cu siguranţă lipsite de sens — doar zgomot chimic rezultat din mişcările haotice ale energiei termice. Dar, deoarece aceste stări există, evoluţia le-ar putea folosi. O mică parte din diferitele stări ale grupului de receptori va fi într-adevăr importantă – va determina bacteria să se comporte într-un mod diferit, chiar dacă doar uşor şi în condiţii speciale. O prolificitate similară a altor proteine pătrunde în ţesuturile vii şi stă la baza celor mai remarcabile proprietăţi ale acestora, precum imunitatea şi cogniţia.

Pentru a pune lucrurile în perspectivă, trebuie să subliniez că evenimentele pe care le-am descris au loc într-o celulă de aproximativ doi micrometri lungime, poate de o sută de ori mai mică decât cea mai mică particulă pe care o puteţi vedea cu ochiul liber. Moleculele în sine sunt de sute de ori mai mici, în timp ce unele dintre schimbările importante, cum ar fi adăugarea de grupuri

metil sau fosfat, au loc la nivelul atomilor individuali. Privind în ansamblu, este un triumf faptul că putem cunoaşte o parte atât de complexă a ingineriei moleculare, cu atât mai mult cu cât relatarea mea a fost superficială – o schiţă generală care omite majoritatea detaliilor. O descriere completă a tuturor evenimentelor moleculare care au loc în timpul chemotaxiei *E. coli* ar necesita o altă carte, mult mai voluminoasă.

Şi nu ar fi o lectură uşoară. Pe măsură ce muntele de date despre această simplă reacţie celulară creşte, sarcina de a le pune pe toate într-o relatare coerentă devine din ce în ce mai descurajantă. Testele psihologice sugerează că oamenii stochează cel mult şapte amintiri pe termen scurt în acelaşi timp şi sunt uşor copleşiţi când li se prezintă o listă lungă de procese care interacţionează. De obicei, este imposibil să se spună, doar prin inspecţie, cum va funcţiona chiar şi un set mic de reacţii biochimice legate între ele. Ce se va întâmpla dacă reacţia **X** îşi măreşte brusc viteza sau dacă concentraţia de **γ** din celulă scade? Poţi fi sigur că ai toate piesele puzzle-ului? De unde ştii că viitoarele cercetări nu vor descoperi o proteină sau un proces nou care să schimbe complet viziunea noastră asupra modului în care funcţionează sistemul?

Locul logic unde putem găsi răspunsuri la astfel de întrebări este computerul. Deşi noi, muritorii de rând, avem dificultăţi în a manipula şapte lucruri în acelaşi timp în mintea noastră, protejaţii noştri din siliciu nu suferă de această limitare. Computerele au un apetit imens pentru numere, le digeră cu viteza fulgerului, le regurgitează în orice formă dorită, prezentând chiar şi răspunsuri sub formă de imagini pe care le putem înţelege. Este logic să le încredinţăm sarcina de a integra aceste liste de reacţii biochimice interactive. Furnizaţi computerului datele biochimice relevante, concentraţiile, constantele de viteză şi aşa mai departe, apoi urmăriţi ecranul!

Curios, având în vedere numeroasele similitudini între moleculele proteice şi componentele electronice, biologii celulari au adoptat abia recent simulările pe computer. Alte domenii ale biologiei erau mult mai avansate în această privinţă. Neurofiziologii foloseau computerele încă din anii 1960 pentru a procesa înregistrările electrice; biochimiştii din anii 1970 modelau cinetica enzimelor individuale şi foloseau computerele pentru a estima fluxul moleculelor mici în metabolism. Biologia structurală, cu origini în difracţia razelor X şi alte instrumente fizice din anii 1950, a utilizat intens computerele încă de la început. Institutele de cercetare genomică, care efectuează astăzi analize ale secvenţelor de ADN, se remarcă prin numărul şi dimensiunea computerelor pe care le utilizează. Dar problemele fundamentale ale biologiei celulare, legate de semnalizare, mişcare, controlul diviziunii şi diferenţiere, au fost mai dificil de rezolvat.

Chimiotaxia bacteriană este un bun punct de plecare, deoarece este generată de un set relativ simplu de proteine, toate cunoscute în detaliu. Aceste caracteristici au făcut-o un sistem atractiv pentru modelele computerizate. Au fost scrise numeroase programe care reprezintă această cale, cu un succes semnificativ. Acestea arată în ce măsură înţelegem cu adevărat cum funcţionează această mică cale şi, de asemenea, dezvăluie discrepanţe - fisuri în faţada netedă a explicaţiei stabilite. Aceste discrepanţe ne pot conduce la noi aspecte ale mecanismului molecular.

Cea mai simplă abordare de modelare, folosită adesea în trecut pentru a modela reacţiile metabolice, se bazează pe ecuaţii de viteză. Scrise în cod computerizat, ecuaţiile de viteză vă spun cât de repede o enzimă îşi va consuma substraturile şi cât de repede va produce produse. Comutarea enzimei *glutamină sintază,* de exemplu, poate fi modelată în acest fel. Ecuaţiile de viteză oferă o primă imagine asupra modului în care funcţionează sistemul de chimiotaxie bacteriană. Ele arată cum concentraţiile moleculelor cheie de semnalizare din interiorul celulei cresc şi scad atunci când celula este expusă la diferite concentraţii de *atractanţi* şi *repelenţi* şi ce consecinţe putem aştepta de la diferite mutaţii.

În forma sa cea mai simplă, metoda ecuaţiei de viteză presupune că toate enzimele şi alte molecule se difuzează liber în interiorul celulei. Sunt necesare metode mai sofisticate pentru a afişa, de exemplu, complexul receptor din membrană. Moleculelor de proteine din sistem li se pot atribui denumiri unice (cum ar fi ecusoane de identificare) în computer şi se pot înregistra poziţiile lor în spaţiu. Se poate simula nu numai reacţia lor chimică, ci şi mişcarea lor fizică de la o locaţie din celulă la alta. O altă caracteristică introdusă de acest nivel superior de granularitate este elementul

de întâmplare. Difuzia este în mod inerent un proces aleatoriu. Există o anumită probabilitate ca două molecule să se ciocnească și, dacă da, să se lege și să reacționeze împreună. Programele informatice precise trebuie să surprindă acest element de aleatoriu.

Rezultatele simulării pot fi afișate în mai multe moduri. Ele pot arăta, de exemplu, motoarele care comută între rulare și rostogolire sau proteine semnalizatoare care adaugă sau pierd grupuri de fosfați. Poate că cea mai accesibilă prezentare este afișarea grafică a bacteriilor simulate care înoată pe ecranul computerului. Bacteriile dintr-o astfel de animație pot primi seturi de flageli care se rotesc și se răsucesc ca obiectele reale; terenul poate fi colorat pentru a revela gradientele de atracție și respingere specificate de utilizator. Pe măsură ce bacteria de siliciu eșantionează mediul înconjurător, schimbările în biochimia sa internă duc la schimbări aproape instantanee în înotul său. Populațiile de bacterii simulate vor alerga și se vor rostogoli pe ecran într-un mod realist, înotând spre surse îndepărtate de hrană. În ciuda multor diferențe evidente față de bacteriile reale, aceste afișaje grafice reproduc o gamă largă de date experimentale referitoare la sensibilitate și rate de răspuns și oferă modele autentice de înot pentru mai multe tipuri de mutanți.

În sens filosofic, un program de calculator care reprezintă chimiotaxia bacteriană sau un alt proces biologic este o modalitate de cunoaștere – o reprezentare simbolică care ne ajută să înțelegem fenomenul. Această reprezentare paralelă a lumii exterioare are multe în comun cu limbajul natural. În cartea sa din 1960, *Language and the Discovery of Reality* (Limbajul și descoperirea realității), Joseph Church, un cunoscut expert în dezvoltarea copilului, a afirmat că limbajul „*ne permite să ne ocupăm de lucruri la distanță, să acționăm asupra lor fără a le manipula fizic. Putem manipula simbolurile în moduri imposibile cu lucrurile pe care le reprezintă și astfel ajungem la versiuni noi și chiar creative ale realității. ... Putem ... rearanja situații care în sine ar rezista rearanjării. ... Putem izola caracteristici care, de fapt, nu pot fi izolate. ... Putem juxtapune obiecte și evenimente îndepărtate în timp și spațiu. ... Putem, dacă vrem, să întoarcem simbolic universul pe dos*.” În același mod, simulările pe computer ne permit să tratăm bacteriile fără a le manipula fizic. Acele linii de cod computerizat surprind pentru noi trăsăturile esențiale ale mișcării bacteriilor.

Scrierea unei simulări pe computer a unui proces îți dă un sentiment de proprietate, ca și cum ai da un nume unui lucru. Dar ambele tipuri de proprietate sunt iluzorii. Poate o simulare pe computer să includă într-adevăr tot ce trebuie să știi despre o bacterie care înoată? Cu greu! În primul rând, gama senzorială a bacteriilor reale este mult mai mare decât atracția față de câțiva aminoacizi. Este adevărat că o celulă *E. coli* care înoată are doar două forme de mișcare, alergarea sau rostogolirea. Dar lungimea alergărilor și frecvența rostogolirilor sale sunt sensibile la concentrațiile a zeci de substanțe chimice distincte, precum și la căldură, concentrația de sare, aciditate și starea metabolică a celulei. Și în lumea reală, acestea nu sunt prezentate bacteriei, așa cum se întâmplă într-un laborator, ca un singur stimul care crește într-o singură etapă sau o rampă simplă.

Fie că se află în intestinul unui animal, într-un canal sau în sol, o bacterie este expusă la un amestec complex de senzații. Această simfonie conține informații vitale pentru supraviețuirea bacteriilor și ar fi neobișnuit de obtuz din partea bacteriilor să nu profite de ea... ar fi surprinzător dacă, în cursul evoluției, acestea nu ar fi învățat că anumite combinații semnalează un potențial avantaj, iar altele un dezastru iminent. Rețeaua de receptori, cu receptori de diferite tipuri aranjați spațial în multiple variații și supuși unor modificări subtile, este locul evident pentru astfel de discriminări.

Luați în considerare răspunsul bacteriei *E. coli* la schimbările de temperatură, pe care le detectează prin același set de receptori pe care l-am descris. În culturile rare, unde hrana este abundentă, bacteriile sunt atrase de căldură și se vor aduna în zona unui punct laser slab sub microscop. Dar într-o cultură densă, unde hrana este limitată, aceeași specie de bacterii se îndepărtează de punctul iluminat: acum sunt atrase de frig. Ce explicație posibilă poate exista pentru un comportament aparent paradoxal?

Răspunsul pare să fie că, atunci când hrana este abundentă, este în interesul bacteriei să crească cât mai repede posibil, iar creşterea este accelerată de mutarea într-un mediu cu temperatură mai ridicată. Dar dacă resursele sunt limitate, atunci o strategie mai inteligentă este să se facă opusul: bacteriile se mută la o temperatură mai scăzută, ”se răcoresc” şi aşteaptă până când condiţiile devin mai bune înainte de a creşte. În termeni moleculari, răspunsul modificat la temperatură se obţine prin schimbarea receptorilor. Celulele din culturile dense îşi inactivează receptorii care caută căldura prin metilare şi produc mai mulţi receptori care caută frigul.

Alte exemple de răspuns la mediul înconjurător apar atunci când bacteriile *E. coli* sunt cultivate în condiţii diferite. Într-un mediu bogat din punct de vedere nutriţional, celulele încetează să mai producă mecanismul lor chemotaxic – receptori, proteine de semnalizare, motoare, flageli. De ce să le producă atunci când hrana este abundentă? Dacă sunt cultivate pe o suprafaţă umedă, aceleaşi celule dezvoltă sute de flageli pe suprafaţa lor şi se adună în grupuri mari, o formă de locomoţie foarte diferită. Celulele bacteriene individuale trimit şi primesc semnale către şi din mediul înconjurător şi astfel evaluează cât de aglomerat este mediul lor local. Acest lucru face parte din capacitatea destul de puţin înţeleasă a unor tipuri de bacterii, inclusiv *E. coli*, de a se aduna în nişe selective. Acolo adoptă un mod de existenţă mai sedentar şi secretă cantităţi mari dintr-un fel de mucus care în cele din urmă se solidifică într-un biofilm rezistent.

Modelele computerizate ale chimiotaxiei bacteriene ilustrează un risc profesional pentru programatori, ceea ce s-ar putea numi distorsiunea realităţii. Oamenii care petrec multe ore uitându-se la ecran devin atât de fascinaţi de lucrurile inteligente pe care le văd, încât încep, într-un mod foarte subtil, să creadă că aceasta este lumea în sine. Am conştientizat această problemă pentru prima dată când am dezvoltat modele de bacterii înotătoare. Cu cât animaţiile mele deveneau mai realiste, cu atât mai mult ajungeam, în mod subconştient, să le consider reale.

Există programe care generează imagini extrem de complexe. Ecuaţiile cunoscute sub numele de fractali, create de matematicianul belgian Benoit Mandelbrot, de exemplu, produc modele minunat de bogate care se dezvăluie pe măsură ce măriţi imaginea, revelând panorame nesfârşite. O altă sursă de imagini extrem de complexe sunt automatele celulare, inventate, se pare, de matematicianul de origine poloneză Stanislaw Ulam.

Ulam a lucrat la centrul de cercetare nucleară din Los Alamos, New Mexico, în anii 1940 şi a fost asociat cu proiectul care a conceput şi construit prima bombă atomică. Avea şi interese mai ludice, printre care generarea de modele pe computer. Rezultatele programelor lui Ulam, afişate pe cartele perforate sau benzi magnetice, evoluau în salturi discrete: de la un moment la altul, soarta oricărui loc sau „celulă” depindea doar de starea vecinilor săi. Regulile erau simple, iar tehnologia, după standardele actuale, primitivă. Şi totuşi, aceste automate celulare aveau proprietăţi curioase, aproape realiste. Un pătrat simplu se transforma în creşteri delicate, asemănătoare coralilor; două creşteri se puteau lupta pentru teritoriu, ducând uneori la anihilarea reciprocă.

În cartea sa din 2002, *A New Kind of Science*, Stephen Wolfram a realizat un studiu sistematic asupra a aproximativ două mii de automate celulare. El a codificat probabil încă câteva miliarde (este o carte foarte voluminoasă). Automatele celulare sunt produse după reguli simple, uşor de enunţat şi aproape la fel de uşor de afişat pe un computer. Şi totuşi, unele dintre ele sunt uimitor de bogate – amestecuri ciudate de regularitate şi aleatoriu. Blocuri solide de culoare explodează brusc în mozaicuri ramificate, ca ramurile unui copac. Pietre discrete de ordine cristalină se contopesc dintr-un câmp acoperit cu un amestec aleatoriu de piper şi sare. Natura arbitrară şi neaşteptată a acestor eflorescenţe l-a inspirat pe Wolfram să facă analogii biologice, trasând paralele între automatele sale celulare şi modelele obţinute de celulele reale prin evoluţie şi dezvoltare. El a arătat automate care formează forme precum frunzele, suferind tranziţii bruşte care amintesc de inducţia embrionară şi aşa mai departe.

Distorsiune a realităţii, într-adevăr! Aceste modele spaţiale sau secvenţe temporale generate de computer nu sunt altceva decât cifruri superficiale. O singură frunză de iarbă este incomensurabil mai complicată decât întreaga operă a lui Wolfram. Luaţi în considerare zecile de milioane de celule din care este construită. Fiecare celulă conţine miliarde de molecule de proteine. Fiecare moleculă de proteină este, la rândul său, o matrice tridimensională extrem de complexă, formată din zeci de

mii de atomi. Și asta nu este tot. Numărul, locația și starea chimică particulară a fiecărei molecule de proteină sunt sensibile la mediul înconjurător și la istoria recentă. În schimb, o imagine pe ecranul unui computer este pur și simplu o matrice bidimensională de pixeli generată de un algoritm iterativ. Chiar dacă acceptăm că pixelii pot afișa mai multe culori și că software-ul subiacent poate încorpora straturi ascunse de procesare, rămâne totuși un afișaj gol. Cum ar putea fi altfel? Pentru a obține un realism complet, o reprezentare computerizată a unei frunze ar necesita nimic mai puțin decât un model în mărime naturală, cu detalii până la nivel atomic și cu un set complet funcțional de influențe ambientale.

Revenind la circuitul simplu al proteinelor care face obiectul acestui capitol, mai avem o lecție de învățat. Când am descris cascada de reacții dintr-o bacterie care răspunde la un atrăgător, am făcut o simplificare enormă. Fiecare etapă a căii reprezenta un tip particular de moleculă. Deci, dacă celula avea, să zicem, 8.230 de molecule de kinază asociate cu receptorii, le-am grupat într-o singură construcție matematică – un nod al rețelei. Unul dintre avantajele acestei abordări era exactitatea. Am putut apoi calcula cum se va comporta acel ansamblu de enzime identice în secunda următoare – mai precis, câte grupuri fosfat va adăuga. Biochimiștii folosesc tot timpul acest tip de aproximare. Domeniul cineticii enzimatice se bazează pe experimente efectuate pe volume mari de soluție apoasă (adică mari în comparație cu o singură celulă) care conțin un număr practic infinit de molecule dispersate uniform. Acest lucru permite biochimiștilor să scrie ecuații matematice precise pentru conversiile chimice.

Dar condițiile dintr-o celulă reală nu sunt astfel. Citoplasma vie este o substanță curioasă, diferită de orice altceva luat în considerare de obicei de chimiștii fizicieni. Moleculele sunt prezente într-o suspensie, mai degrabă decât într-o soluție. Există o mare organizare și diversitate spațială. Locația este crucială, la fel ca într-o metropolă aglomerată; vecinii de alături îți pot schimba viața, în lumea proteinelor ca și într-un condominiu. S-ar putea să te afli în contact direct cu o enzimă care te modifică chimic sau cu o proteină care transmite o schimbare conformațională. Ai putea sta lângă o mitocondrie care îți inundă mediul cu ioni și molecule mici. O proteină motorie ar putea apărea brusc pe scenă și ar putea livra un pachet de enzime imigrante. Cu alte cuvinte, populația noastră de 8.230 de molecule de kinază este departe de a fi uniformă. Este alcătuită din cohorte distincte în locații diferite, fiecare capabilă să se comporte ușor diferit.

Evident, este o simplificare grosolană să reprezentăm toate moleculele de kinază dintr-o celulă ca un singur cifru matematic. În mod ideal, fiecare moleculă ar trebui tratată individual, incluzând caracteristicile specifice ale locației și mediului său particular. Dar o astfel de tranziție necesită mai mult decât o simplă înmulțire a factorilor: ea necesită și o abordare fundamental diferită. Orice moleculă individuală este intrinsec capricioasă și nesigură, dominată de energia termică. Moleculele nu numai că execută o dans al mișcării nedirecționate, dar suferă și o agitație neîncetată în interior. Nu se poate ști cu certitudine dacă o anumită moleculă enzimatică se va atașa la substratul său sau când anume atomii săi vor efectua cataliza. Strict vorbind, se poate spune doar că există o anumită probabilitate ca o anumită reacție să aibă loc. Dacă se calculează media acestei probabilități pentru un număr suficient de mare de molecule (de obicei, mai mult de zece mii sunt suficiente), atunci variațiile de la o moleculă la alta sunt eliminate.

Comportamentul aleatoriu și zgomotos al moleculelor biologice nu este doar o subtilitate tehnică. El determină soarta întregii celule și a organismului. În 1975, John Spudich și Dan Koshland au observat bacteriile înotând sub microscop și au constatat că fiecare celulă avea propriile caracteristici. Lewis Thomas a descris ulterior rezultatele lor într-unul dintre fermecătoarele sale eseuri: *„Microorganismele mobile din aceeași specie sunt ca niște excentrici solitari în comportamentul lor de înot. Când caută hrană, unele se rostogolesc într-o singură direcție timp de exact atâtea secunde înainte de a renunța, în timp ce altele se rostogolesc diferit și pentru perioade de timp diferite, dar caracteristice. Dacă le observați îndeaproape, legate de suprafața unei lame acoperite cu anticorpi prin flageli, le puteți deosebi una de alta după modul în care se învârt, cu aceeași precizie ca și cum ar avea nume diferite*."

Aceasta este individualitatea biologică. Aceste bacterii proveneau toate din aceeași colonie. Erau, în toate privințele, identice din punct de vedere genetic. Și totuși, datorită zgomotului intrinsec al proceselor lor moleculare, fiecare celulă prezenta un model distinct de înot. Unul dintre motivele pentru acest lucru este că receptorii și moleculele de semnalizare din calea de semnalizare erau prezente în cantități ușor diferite de la o celulă la alta.

Am menționat deja că informațiile privind structura proteinelor sunt conținute în ADN. Dar, deoarece ADN-ul este format dintr-un lanț de baze nucleotidice, în timp ce o proteină este formată din aminoacizi, este necesară o translație. În toate celulele există un aparat complex care produce molecule de proteine conform instrucțiunilor din ADN. Detaliile sunt complicate, dar, în termeni generali, o regiune limitată a ADN-ului — o genă — este copiată într-o moleculă de ARN. ARN-ul este similar cu ADN-ul, cu câteva diferențe chimice minore (este format din acid ribonucleic, spre deosebire de acidul dezoxiribonucleic). ARN-ul se deplasează apoi de la ADN la citoplasmă, unde dirijează sinteza proteinelor. Acest lucru se realizează prin trecerea prin particule mari numite ribozomi, care se deplasează de-a lungul ARN-ului, formând o nouă moleculă de proteină. Fluxul de informații dintr-o celulă trece astfel de la ADN la ARN și la proteine, fiind codificat în fiecare etapă de o secvență liniară de subunități într-un polimer. Rubrica „ADN-ul duce la ARN, care duce la proteine” este uneori denumită dogma de bază a biologiei moleculare.

Lucrând la capacitate maximă, un ribozom poate adăuga zece aminoacizi pe secundă la o proteină în creștere. O proteină tipică poate necesita aproximativ un minut pentru a fi produsă. Dar, ca în orice alt aspect al chimiei celulare, există numeroase verificări și echilibrări. Fluxul complicat de evenimente biochimice, de la ADN la ARN, la ribozomi și, în cele din urmă, la proteine, poate fi controlat practic oriunde de-a lungul său. Reglarea implică interacțiuni cu alte molecule proteice și este supusă legilor inexorabile ale difuziei termice. Deci, numărul de copii ale acestei proteine într-o celulă este supus legilor întâmplării: aruncarea unei monede.

De aceea bacteriile observate de Spudich și Koshland au prezentat diferențe atât de mari în modelele lor individuale de înot. Fiecare celulă conținea aceleași proteine, dar în cantități ușor diferite. Diferențele subminimale rezultate în compoziție au fost suficiente pentru a face cursele unei bacterii individuale mai lungi sau mai scurte, rostogolirile sale mai frecvente sau mai rare.

Și ceea ce este valabil pentru o bacterie mică este și mai evident în cazul plantelor și animalelor. Variația individuală este o caracteristică a biologiei; nu există două organisme identice. Nu există două celule identice. O parte din variație este genetică, procesele de mutație și sortarea genelor creând diversitate în materialul genetic. ADN-ul unei persoane este la fel de diferit de cel al altei persoane, precum codul de bare al unui produs este diferit de cel al următorului produs de pe raftul supermarketului. Dar chiar dacă s-ar depune toate eforturile pentru a elimina diferențele genetice, celulele și organismele nu ar fi totuși identice. O pisică clonată are un model de blană diferit de cel al mamei sale genetice și o personalitate distinctă. Gemeni identici umani au amprente digitale diferite și scanări ale irisului diferite.

Ați putea spune la acest moment: și ce dacă? Chiar și obiectele neînsuflețite diferă într-o anumită măsură; nu există două pietricele identice pe o plajă. Cu siguranță, dacă m-aș uita îndeajuns de atent, aș găsi mici diferențe chiar și între două microcipuri fabricate din același cristal de siliciu în aceeași cameră sterilă? Adevărat, dar ceea ce diferențiază sistemele biologice este multiplicitatea modurilor în care pot fi diferite și numărul mare de diferențe care au efecte cu adevărat importante. Chiar și un singur eveniment la nivel atomic, amplificat de o serie de reacții în cascadă, poate duce la o schimbare radicală la nivel macroscopic. Un tânăr dezvoltă *sarcom* la picior și moare în decurs de un an. Un accident minor în timpul dezvoltării embrionare creează un geniu muzical, altul un copil cu buză de iepure.

Luați în considerare influența zgomotului asupra structurii genetice. Fiecare dintre miliardele de celule din corpul vostru conține douăzeci și trei de perechi de cromozomi. Un cromozom din fiecare pereche provine de la mama voastră (mai precis, este o copie a celui furnizat de mama voastră) și unul de la tatăl vostru. Când mama voastră a creat ovulul cu numele vostru pe el, ea i-a donat douăzeci și trei dintre cromozomii ei. Când tatăl tău a creat sperma destinată fertilizării ovulului tău, a făcut același lucru. Și cum au ales care cromozom din fiecare pereche să-ți

dea? Ei bine, nu au ales: a fost decis în mod aleatoriu, de zgomotul molecular. În timpul procesului de dezvoltare care duce la ovul și spermă, membrii fiecărei perechi de cromozomi sunt segregați în diferite celule fiice. Acesta este un proces mecanic, gestionat de microtubuli. Și are loc într-un mod cu adevărat aleatoriu, cu perechi de cromozomi care se învârt ca niște monede înainte de a ateriza într-o poziție sau alta. În consecință, fiecare spermatozoid și fiecare ovul conține un set de cromozomi foarte distinctiv. Combinația celor două produse prin fertilizare, chiar și de la aceiași părinți, este o combinație esențial unică de aproximativ 1 din 70 de trilioane de cromozomi.

ȘASE - Rețele neuronale

„Gug gah, bah bit”, vocea copilărească răsuna în spațiul elegant al Lady Mitchell Hall, o sală mare de conferințe construită pentru Universitatea din Cambridge la sfârșitul anilor 1950. ”Doo doo, wha woo”... bâlbâiala unui copil proiectată către un public de aproximativ trei sute de academicieni, care ascultă cu atenție solemnă. Înregistrarea provenea de la un laptop așezat pe o masă, lângă care stătea un bărbat slab, îmbrăcat într-un costum închis la culoare, privind în tăcere marea de fețe din fața lui. În timp ce ascultam, șirul de cuvinte fără sens continua. Ce ascultam? Apoi, în mod neașteptat... Am detectat un cuvânt real? Nu „wha”, cu siguranță, ci „where”? Era „boo” sau „blue”? Brusc, și cu acea tranziție bruscă care apare uneori când asculți pe cineva cu accent străin, mi-am dat seama că vocea din laptop vorbea engleză. Distorsionată într-un mod ciudat și haotic, dar totuși engleză. Încet, a devenit mai clară și mai ușor de înțeles. În aproximativ un minut, am știut că ascultam recitarea unui copil:

> *Când vin acasă de la școală, mă schimb de haine și mă joc cu prietenii mei, iar la ora cinci trebuie să mergem să-l luăm pe tati, apoi venim acasă și luăm cina, dar mai întâi îi dăm iepurelui nostru cina*.

De fapt, nu era vocea unui elev de clasa întâi care atrăgea atenția academicienilor adunați acolo, ci a unui program de calculator numit NETtalk. Ocazia era seria anuală de conferințe Darwin din 1996, sponsorizată de Darwin College, Cambridge. Eram la jumătatea uneia dintre conferințe, ascultând o înregistrare a programului NETtalk învățând să pronunțe limba engleză — procesul fiind accelerat, astfel încât redarea dura câteva minute în loc de ore. Programul fusese dezvoltat în colaborare cu vorbitorul din acea seară, Terry Sejnowski, profesor la Institutul Salk din San Diego. De fapt, era un tip special de program de calculator numit rețea neuronală, bazat pe o rețea de elemente interactive modelate vag după celulele creierului.

Rețeaua a fost inițial configurată într-un mod pur arbitrar, ca un set nespecific și generic de conexiuni. Avea o intrare și o ieșire și putea fi antrenată să le potrivească una cu cealaltă. Pentru această demonstrație, rețelei i s-a dat un șir de litere și spații corespunzător unui pasaj din textul în limba engleză scris de un copil de cinci ani și a trebuit să producă un șir de sunete din textul scris, așa cum ar fi făcut un vorbitor de limba engleză. Nu este o chestiune trivială, deoarece engleza este o limbă deosebit de dificilă de pronunțat din cauza ortografiei sale neregulate.

Modul în care rețeaua a realizat această performanță a fost într-adevăr contraintuitiv, aproape înfiorător. De fapt, nu a existat niciun antrenor vocal, niciun specialist în elocvență. Nimeni nu a arătat software-ului cum să potrivească această sau acea secvență de litere cu acest sau acel sunet. Tot ce a făcut programatorul a fost să furnizeze echivalentul unei foi de copiat, o listă de cuvinte cu pronunția corectă, ca o piatră din Rosetta. Înainte de fiecare test, rețeaua a făcut mici modificări provizorii la puterea conexiunilor sale; după aceea, a primit un scor în funcție de îmbunătățirea sau deteriorarea performanței sale. Rețelele cu cele mai bune scoruri au fost păstrate pentru perfecționare, în timp ce cele cu scoruri slabe au fost eliminate. Ca un copil care învață prin încercări și erori, programul a găsit apoi propria cale către o soluție. A învățat mai întâi regularitățile consoanelor și vocalelor, înainte de neregularități. A trecut prin faze distincte de bâlbâială – a învățat mai întâi cuvinte simple, înainte de a ajunge la o cadență respectabilă și inteligibilă. Judecând după tăcerea publicului, majoritatea ascultătorilor au considerat procesul incredibil de realist. Era ciudat de similar cu un bebeluș uman care progresează de la bâlbâială la vorbire.

Rețelele neuronale aparțin domeniului inteligenței artificiale. Ele au apărut din noțiunea de celule nervoase artificiale, introdusă în capitolul 4, și din implementări specifice, cum ar fi cea a *perceptronilor*, introdusă de Frank Rosenblatt, neurobiolog la Universitatea Cornell, în 1958. Un *perceptron* este un dispozitiv de calcul, modelat aproximativ după o celulă nervoasă reală sau o mică porțiune a sistemului nervos. Acesta primește un set de intrări din exterior, calculează o sumă ponderată a acestor intrări și apoi produce una dintre cele două valori de ieșire posibile: da sau nu.

Inițial, a existat un mare interes în utilizarea *perceptronilor* și a dispozitivelor similare pentru a reproduce și explica funcționarea unor părți ale sistemului nervos. Dar a devenit rapid evident că celulele nervoase reale sunt mai sofisticate în răspunsurile lor și conectate în moduri mult mai complexe. Ceea ce s-a dovedit a fi mai durabil și mai productiv au fost proprietățile colective ale sistemelor de *perceptroni*. Seturile de *perceptroni* conectate în moduri definite pe un computer au constituit o sursă de fascinație pentru teoreticieni și, în mod neașteptat, au avut și numeroase aplicații practice. Astăzi, descendenții acestor sisteme, rețelele neuronale, sunt utilizate universal în recunoașterea tiparelor, de la recunoașterea fețelor și a scrisului de mână până la jocul de șah și table, de la diagnosticarea afecțiunilor medicale până la filtrarea *spam*-ului din e-mailuri.

Am auzit pentru prima dată despre rețelele neuronale de la Jerry Pine, când a vizitat laboratorul meu de la King's College, Londra, în 1987. Jerry, profesor de fizică la Caltech și pasionat de toate subiectele, este o enciclopedie ambulantă a lumii fizice. Cu siguranță, la acea vreme, ni se părea că știe totul – despre comportamentul fluidelor în spații foarte mici, despre interacțiunea luminii și a electronilor cu materia, despre funcționarea computerelor. Ne-a ținut discursuri informale, cu accentul său american blând, despre ultimele știri de pe Coasta de Vest, inclusiv povești interesante despre rețelele neuronale. Ceea ce mi-a captat cel mai mult imaginația la aceste dispozitive, așa cum le-a descris Jerry, a fost natura lor autonomă. Ele puteau fi antrenate să execute sarcini sofisticate de recunoaștere sau discriminare fără a cunoaște regulile de bază. Rețelele neuronale ating adesea un nivel de sensibilitate și discriminare pe care niciun om nu îl poate egala. Pentru un observator extern, învățarea pare a fi o magie. Desigur, dacă doriți, puteți juca rolul detectivului: dezmembrați rețeaua și deduceți, după fapt, cum a reușit să realizeze această performanță. Dar procesul este autonom: niciun om nu intervine pentru a spune că trebuie să faceți această sau acea modificare a rețelei pentru a realiza învățarea.

Cercetătorii au inventat diferite rutine pentru a antrena programele de rețele neuronale, unele bazate pe simple încercări și erori, altele folosind proceduri matematice sofisticate. Dar strategia de bază este întotdeauna aceeași. În esență, rețeaua este prezentată, iar și iar, cu un mic set de teste de intrări. Acestea pot fi de aproape orice fel: pot fi aminoacizi dintr-o secvență de proteine, pixeli dintr-o imagine a unui chip sau semnale de la un nas electronic. În cazul NETtalk, intrările sunt seturi de litere dintr-un pasaj de text înregistrat în direct din vorbirea copiilor. Odată ce setul de testare a fost aplicat, computerul calculează cât de apropiate sunt răspunsurile de cele corecte. NETtalk, de exemplu, compară ieșirea cu vorbirea înregistrată convertită într-un flux de sunete sau foneme.

Apoi, după ce a obținut un scor care indică calitatea acestei rețele, computerul încearcă o variantă. Creează o nouă rețea pe baza celei anterioare, modificând intensitatea unor conexiuni. În cea mai simplă metodă, modificările sunt făcute aleatoriu, întărind o conexiune, slăbind alta și așa mai departe. Această metodă are analogii cu evoluția naturală și are implicații biologice directe, așa cum voi arăta. Există și alte strategii mai complicate, dar rezultatul este întotdeauna selectat pe o bază empirică. La fiecare ciclu, computerul face modificări și testează noua rețea. Dacă rezultatul este o performanță îmbunătățită (mai aproape de țintă), noua rețea este păstrată. Dacă este mai slabă, este eliminată, iar computerul încearcă din nou.

O rețea neuronală bazată pe computer este ca o caricatură a sistemului nervos. Fiecare unitate seamănă cu o celulă nervoasă, în sensul că poate adopta o stare activă sau inactivă, comparabilă cu descărcarea electrică a unei celule nervoase. O unitate activă transmite starea sa unităților vecine prin conexiunile sale, un pic ca și extensiile lungi asemănătoare firelor numite axoni, care leagă o celulă nervoasă de alta. Faptul că o anumită unitate se activează sau nu depinde de totalul tuturor intrărilor sale, adăugate conform unei reguli predefinite. Aceasta poate fi la fel de simplă ca, de exemplu: dacă suma intrărilor este mai mare decât unu, atunci devine activă. Învățarea în creier depinde de modificabilitatea conexiunilor dintre celule numite sinapse, care devin mai puternice sau mai slabe odată cu experiența. În locul sinapselor, conexiunile bazate pe computer au o pondere variabilă care controlează dimensiunea semnalului care trece la unitatea următoare.

NETtalk aparține clasei de rețele *feed-forward* care funcționează într-o singură direcție. Antrenamentul constă într-o serie de impulsuri sau unde repetate de activitate care se propagă de la intrare la ieșire. Pe măsură ce o undă ajunge la fiecare unitate individuală (analogă cu o celulă nervoasă individuală sau neuron), activitatea acesteia este recalculată pe baza conexiunilor pe care le primește de la unitățile precedente. Acestea, la rândul lor, depind de activitățile unităților precedente, fiecare înmulțită cu ponderea conexiunii. Ponderile se modifică cu fiecare actualizare, iar întregul proces se repetă până când rețeaua atinge nivelul dorit de precizie (sau nu reușește să găsească un răspuns, așa cum se întâmplă uneori).

Odată ce o rețea a fost antrenată, ponderile și activitățile sale dobândesc valori specifice care fac ca rețeaua să funcționeze corect. Se poate spune că rețeaua a „capturat o reprezentare a modelelor de intrare" sau, mai provocator, "a dobândit cunoștințe despre mediul său". Astfel, în cazul NETtalk, un strat de unități de intrare codifică literele introduse în rețea. Fiecare literă este atribuită unui grup de douăzeci și nouă de unități de intrare – câte una pentru fiecare literă a alfabetului plus trei unități suplimentare pentru codificarea punctuației. La capătul de ieșire al rețelei, un set de douăzeci și șase de unități de ieșire reprezintă fonemul atribuit fiecărei litere. Ca grup, acestea codifică caracteristici precum articularea, vocea, accentul și limitele silabelor și pot fi trimise către un difuzor pentru difuzare.

Dar esența se află în mijloc: stratul intermediar dintre intrare și ieșire. Unitățile din acest strat – NETtalk avea optzeci – sunt denumite unități ascunse, deoarece programatorul nu le controlează. La începutul perioadei de antrenament, pornind de la o rețea naivă, unităților ascunse li se atribuie activități arbitrare, aleatorii. Pe măsură ce rețeaua învață sarcina atribuită, fiecare conexiune a unei unități ascunse cu vecinii săi capătă încet o anumită pondere. Apoi, când rețelei antrenate i se oferă elemente din setul de testare, activitățile unităților ascunse cresc și scad într-un mod reproductibil cu intrarea. Dar care sunt aceste valori? Ce reprezintă ele?

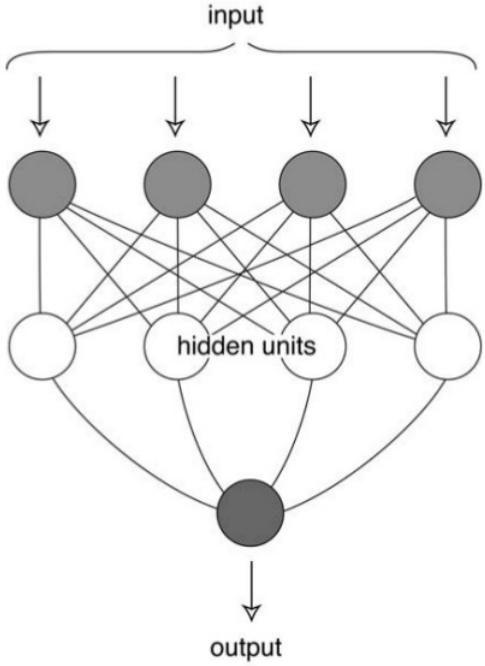


Fig. 6.1. O rețea neuronală simplă. Unitățile de calcul (cercurile) sunt dispuse în trei straturi, fiecare unitate dintr-un strat fiind conectată la toate unitățile din stratul vecin. Programatorul antrenează rețeaua aplicând un set de stimuli stratului de intrare și ajustând intensitatea conexiunilor până când unitatea de ieșire oferă rezultatul dorit.

Când Sejnowski și Rosenberg au examinat această întrebare în cazul NETtalk, au descoperit că multe seturi diferite de ponderi ofereau performanțe aproximativ egale; rețele diferite rezolvau aceeași problemă folosind seturi diferite de ponderi de conexiune. Mai mult, eficiența unei rețele și precizia cu care învăța aceasta se schimbau în funcție de numărul de unități ascunse. Cu cât erau

mai multe unități ascunse, cu atât performanța era mai bogată — cel puțin în anumite limite. Uneori era posibil să se înțeleagă funcția unei anumite unități ascunse – de exemplu, aceasta putea fi puternic asociată cu un set de litere sau cu anumite foneme. Dar cele mai izbitoare regularități implicau grupuri de unități ascunse care deveneau active în același timp. Unele dintre aceste grupuri puteau fi identificate cu ușurință, cum ar fi cele care disting vocale și consoane.

Ceva similar se întâmplă în sistemul vizual uman. Celulele nervoase din retină produc semnale care depind de modelul luminii care pătrunde în ochi – ele îndeplinesc o funcție comparabilă cu unitățile de intrare ale unei rețele neuronale. La celălalt capăt al sistemului, proiecțiile către alte părți ale creierului declanșează răspunsuri adecvate la stimulii vizuali – acestea sunt ca unitățile de ieșire. Iar unitățile ascunse în această analogie sunt numeroșii neuroni din locații intermediare ale creierului care procesează informațiile brute. Sistemul vizual este o alegere bună, deoarece se cunosc multe lucruri despre procesarea în aceste etape intermediare. Aproape de stimulul vizual, neuronii individuali recunosc caracteristicile primitive ale scenei vizuale, cum ar fi orientările și marginile. Dar mai departe de ochi și mai aproape de creier, celulele nervoase devin mai specializate și mai sofisticate. Ele încep să codifice modalități precum mișcarea, culoarea și binocularitatea.

Acum aproape cincizeci de ani, conceptul de specificitate crescută era sintetizat de termenul „celulă bunică”, care se referea la o celulă nervoasă ipotetică din sistemul vizual care răspundea în mod optim la imaginea bunicii unei persoane. În prezent, există dovezi solide că celulele din sistemul vizual prezintă într-adevăr răspunsuri foarte selective la stimuli vizuali specifici. Sarcina prezentată unei rețele neuronale precum NETtalk, deși mult mai simplă și mai puțin solicitantă decât sarcinile pe care trebuie să le îndeplinească sistemul vizual, este rezolvată printr-o procedură analogă. În ambele cazuri, există o integrare progresivă a caracteristicilor semnificative din punct de vedere perceptiv, pe măsură ce intrările se transformă în ieșiri.

Cum se realizează această integrare? Fiecare unitate dintr-o rețea neuronală primește intrări din ceea ce a precedat-o, astfel încât, cel puțin, ceea ce reprezintă va fi o sumă a intrărilor sale. Dar ar putea fi mai complicat de atât. De exemplu, o unitate îngropată într-o rețea neuronală ar putea fi supusă unei reguli precum: devine activă dacă intrările de la **A** și **B** sunt PUTERNICE, DAR NU ȘI DACĂ SE PRIMEȘTE INFORMAȚIE DE LA **C**, sau instrucțiunile sale ar putea fi de acest fel: TRIMITE UN SEMNAL NUMAI DACĂ SUMA INFORMAȚIILOR PRIMITE DE LA **A** ȘI **B** ESTE MAI MARE DECÂT SUMA INFORMAȚIILOR PRIMITE DE LA **C** ȘI **D**. Termenul adecvat aici este *combinatorial*: fiecare unitate reprezintă o combinație a unităților din amonte care o alimentează.

Acum imaginați-vă că treceți la următorul strat. Unitățile din acest strat primesc intrări de la cel anterior, exact ca înainte. Ele vor combina din nou aceste intrări conform unei anumite reguli matematice. Dar intrările cu care încep sunt diferite – deja parțial digerate. Deci, aceeași regulă de integrare produce în mod necesar o ieșire mai complicată, deoarece este o combinație de combinații. Și pe măsură ce avansați prin rețea, același proces va continua. La fiecare pas, unitățile devin mai puțin asemănătoare cu intrarea inițială în rețea și mai asemănătoare cu ieșirea finală.

Nu mă refer aici la fragmentarea în mii de bucăți, ca în cazul unei holograme laser. Mai degrabă, caracteristicile recunoscute de o rețea antrenată sunt distribuite între unitățile care funcționează în paralel. De obicei, un grup de unități dintr-o rețea antrenată va da răspunsul cel mai puternic la o caracteristică generală (cum ar fi vocalele sau consoanele). Dacă eliminați doar o conexiune sau o unitate ascunsă din acest grup – o procedură chirurgicală nedureroasă pe un computer – efectele sunt rareori dramatice. De obicei, se observă o scădere a nivelului de performanță: o distincție mai slabă între diferite intrări, o estompare a marginilor. Când unitățile ascunse au fost disecate din NETtalk, de exemplu, programul nu a uitat brusc cum să pronunțe **th** sau **c** moale. În schimb, performanța sa a devenit, în general, de calitate inferioară, vorbirea de ieșire devenind din ce în ce mai indistinctă și neclară.

Expresia fermecătoare folosită pentru a descrie acest proces tolerant la erori este „degradare grațioasă” – o aspirație pentru toți cei peste cincizeci de ani! Și complementul degradării grațioase

(recuperare elegantă?) există, cel puțin pentru rețelele de calculatoare. Dacă porțiunile deteriorate ale unei rețele sunt reparate, atunci recuperarea funcției urmează rapid, construindu-se pe o schelă de conexiuni nedeteriorate.

Rețelele neuronale au fost inventate pentru a fi, literalmente, modele ale sistemului nervos. Dar, cu câteva excepții (cum ar fi sistemul olfactiv), utilitatea lor în acest sens a fost limitată. Celulele nervoase reale sunt de obicei prea idiosincratice pentru a fi considerate unități standard care acționează într-un mod stereotip. Moleculele de proteine, însă, se potrivesc mai bine. Am susținut deja că o enzimă din citoplasmă sau un receptor din membrană este un element logic similar, în anumite privințe, cu un tranzistor. Proteina ar putea citi concentrația uneia sau a două molecule mici şi ar putea modifica concentrația altei molecule. Mai mult, în majoritatea cazurilor, dacă nu în toate, o moleculă regulatoare controlează enzima sau receptorul. Prin urmare, fiecare proteină are multiple intrări, efectuează o operație logică și generează o ieșire. Este echivalentă cu un punct de conexiune, sau nod, într-o rețea neuronală.

De asemenea, am susținut că circuitele simple sunt construite din molecule de proteine, folosind ca exemplu lanțul de reacții de semnalizare din chimiotaxia bacteriană. Această cale este mică și relativ independentă de alte procese... dar cuvântul cheie aici este „relativ”. Trebuie doar să zgârii suprafața pentru a descoperi o multitudine de legături cu tot felul de alte procese celulare. Kinaza care conduce cascada de semnale chemotactice, de exemplu, joacă un rol și în alte căi de semnalizare, cum ar fi răspunsurile la schimbările osmotice și detectarea glucozei. Doar producerea proteinelor acestei căi și poziționarea lor în membrană și citoplasmă necesită numeroase alte interacțiuni moleculare. Urmând această linie de gândire, trebuie să recunosc că, în cele din urmă, ar trebui să pot urmări conexiunile dintre chimiotaxie și toate celelalte funcții ale celulei: niciun circuit nu este o insulă în sine.

Pentru a vedea cât de interconectate sunt toate elementele dintr-o celulă, luați în considerare răspunsul la un singur hormon. În timpul unei perioade de post, nivelul din sânge al unui hormon numit *glucagon* crește – un semnal pentru organism că rezerva sa de combustibil se epuizează. Moleculele de *glucagon* călătoresc prin organism de la locul în care sunt produse (pancreasul) la locul în care sunt utilizate (ficatul). Legându-se strâns de receptori specifici de pe suprafața celulelor hepatice, moleculele de *glucagon* determină schimbarea formei receptorilor. Pe partea citoplasmatică a membranei, receptorii declanșează o cascadă de semnale în aval și, în cele din urmă, determină eliberarea de glucoză din granulele de glicogen stocate. Moleculele de glucoză se revarsă din celula hepatică în fluxul sanguin pentru a fi transportate în tot organismul.

Semnalele menționate anterior, care călătoresc de la receptorii de *glucagon* din membrană la granulele de glicogen din corpul celulei, sunt transportate de multe molecule diferite. Dar probabil cel mai important actor este molecula mică AMP ciclic, a cărei concentrație crește rapid la scurt timp după ce celula hepatică a detectat *glucagonul*. Acest lucru se întâmplă deoarece lanțul de reacții de la receptori a activat o enzimă, *adenilat ciclaza*, care produce AMP ciclic din materialul omniprezent ATP. Mai jos în lanț, creșterea bruscă a AMP ciclic declanșează alte modificări, multe dintre ele implicând adăugarea sau eliminarea unei grupe fosfat. La sfârșitul acestui lanț, o enzimă adaugă o grupă fosfat la o enzimă crucială, *glicogen fosforilaza*. Această modificare transformă enzima într-o formă care degradează glicogenul pentru a produce glucoză. Astfel, printr-un lanț de probabil o duzină de modificări proteice distincte, hormonul *glucagon* declanșează eliberarea de glucoză în celula hepatică.

Fiecare proteină din acest lanț răspunde, de asemenea, la molecule din afara căii. Nivelurile de AMP ciclic depind nu numai de *adenilat ciclază*, ci și de enzime (fosfodiesterază sau PDE) care degradează AMP ciclic, fiecare fiind reglată într-un mod distinct. Ultima enzimă din cale, *glicogen fosforilaza*, este un alt exemplu de reglare enzimatică complicată, fiind controlată de multiple kinaze controlate la rândul lor de diferite procese celulare. Figura 6.2 arată, de asemenea, de ce legarea *glucagonului* de suprafața unei celule hepatice are multiple efecte. Aceasta stimulează nu numai o creștere a AMP ciclic (și, prin urmare, a glucozei), ci și modificări importante ale lipidelor

specifice din membrană. Acestea, la rândul lor, declanşează multiple modificări, inclusiv eliberarea ionilor de calciu din depozitele interne.

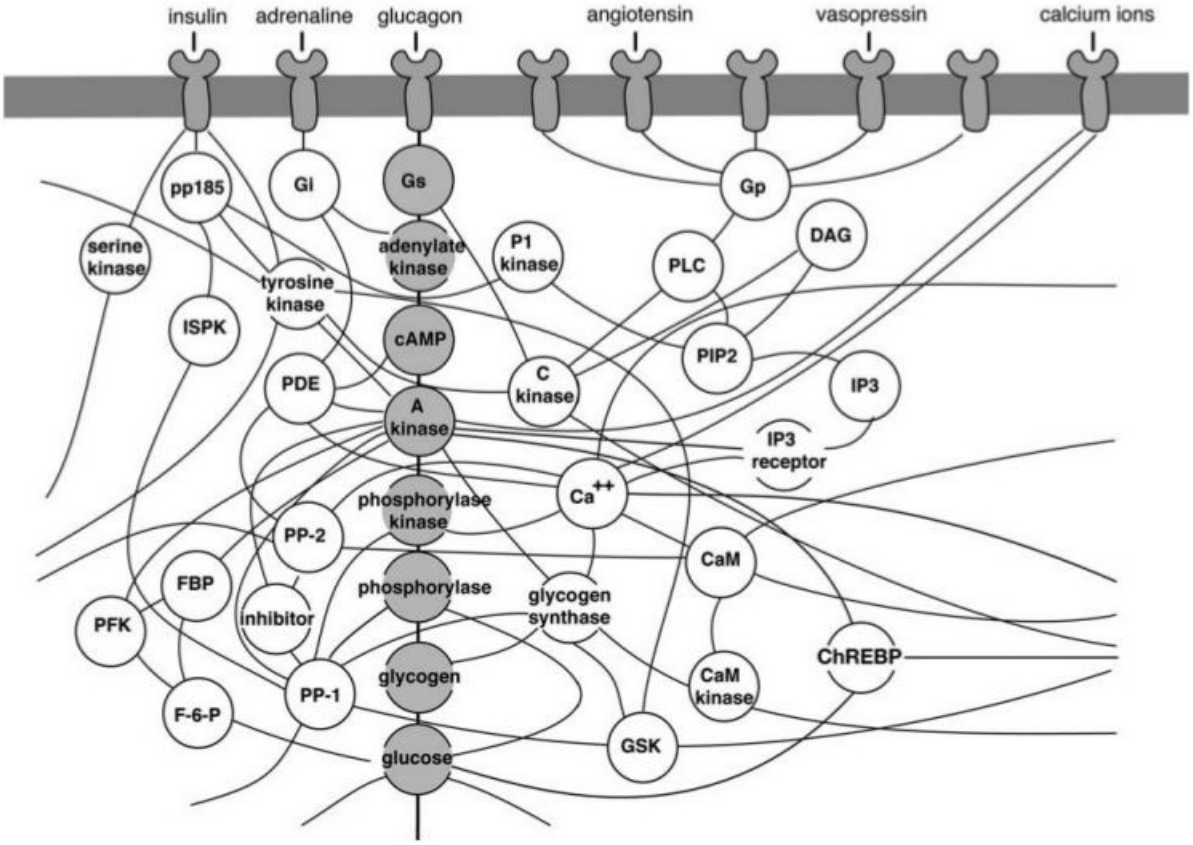


Fig. 6.2. Lanţul de reacţii din interiorul unei celule hepatice expuse la hormonul glucagon. Membrana celulară este reprezentată în partea superioară împreună cu receptorii şi substanţele, precum glucagonul, la care se leagă. Sub membrană, proteinele de semnalizare sunt prezentate ca elemente computaţionale similare celor dintr-o reţea neuronală.

Aşadar, răspunsul unei celule hepatice la un singur hormon, *glucagonul*, este departe de a fi o lanţ liniar de cauze şi efecte. Este un model de semnale care se răspândesc din legarea iniţială a *glucagonului* la receptorul său de pe suprafaţa celulară. Multiple schimbări se propagă pe căi paralele înainte de a converge către o moleculă specifică, cum ar fi glucoza. Mai mult, alţi hormoni, cum ar fi insulina şi adrenalina — şi chiar ionii metalici, semnalele electrice şi stimulii mecanici — influenţează aceleaşi molecule de semnalizare. O schimbare a glucozei va fi astfel produsă de o multitudine de condiţii externe; concentraţia de *glucagon* este doar unul dintre mulţi factori.

Căile biochimice care reglează glucoza într-o celulă hepatică alcătuiesc un fel de reţea neurală. Intrările din această reţea includ *glucagonul*, insulina, adrenalina şi aşa mai departe, fiecare legându-se şi activând receptori specifici din membrana celulară. În funcţie de conexiunile căilor şi de ponderea acestora, aceste intrări multiple vor fi combinate. Ele vor fi procesate pe măsură ce semnalele pe care le declanşează se răspândesc în întregul sistem. Ceea ce consideraţi a fi ieşirea este arbitrar, deoarece nu există un punct final bine definit. Dar dacă, să zicem, alegeţi concentraţia de glucoză din interiorul celulei ca valoare de citire, atunci această valoare va fluctua în mod sistematic cu diferite intrări.

Desigur, aceasta este o reţea neuronală cu caracteristici speciale. În primul rând, unităţile nu sunt identice ca design, aşa cum sunt cele bazate pe computer: fiecare unitate corespunde unui tip diferit de moleculă şi, prin urmare, necesită intrări şi ieşiri distincte. În al doilea rând, modelul conexiunilor unei reţele celulare este mult mai puţin regulat. Unităţile nu sunt aranjate în straturi bine definite, iar unele semnale trec atât înapoi, cât şi înainte. În consecinţă, ieşirea reţelei celulare

nu poate fi calculată într-o singură trecere şi are potenţialul de a genera variaţii ciclice sau alte variaţii temporale cu fiecare rundă de calcul.

Există, de asemenea, problema antrenării. Înainte ca un set de reacţii biochimice interconectate să poată funcţiona ca o reţea neuronală, acesta trebuie să fie educat, conexiunile sale fiind modificate de experienţă. O reţea neuronală computerizată îşi modifică puterea conexiunilor ca răspuns la o intrare de învăţare. Un set de intrări de antrenament este prezentat reţelei în mod repetat, iar ieşirea este comparată cu răspunsul corect. Diferenţa este apoi utilizată pentru a modifica ponderile reţelei. Într-o procedură obişnuită, eroarea este utilizată pentru a modifica ponderile, lucrând în sens invers, de la stratul de ieşire la stratul de intrare. După fiecare trecere în sens invers, reţelei i se prezintă din nou sarcina de antrenament şi eroarea este măsurată din nou. Procesul continuă până când eroarea scade la o valoare acceptabilă.

Care ar fi regimul de antrenament corespunzător pentru o celulă? Pentru a învăţa o sarcină nouă, o reţea de proteine trebuie să-şi modifice conexiunile. Adică trebuie să modifice forţele de legare — să schimbe ratele de cataliză, să modifice eficienţa reglării — totul ca răspuns la influenţele externe. Cum s-ar putea întâmpla acest lucru? Aceasta este într-adevăr o întrebare crucială, care se află în centrul noţiunii de **wetware**. Răspunsul depinde, în opinia mea, de capacitatea moleculelor organismelor vii de a se schimba în funcţie de mediul înconjurător. Ele îşi modifică structura chimică – voi folosi termenul ”*morfă*” – pentru a facilita supravieţuirea organismului. Exemple cunoscute ale acestui proces apar în creier, pe măsură ce stocaţi noi amintiri şi învăţaţi noi sarcini, şi în sistemul imunitar, când corpul dumneavoastră dezvoltă anticorpi pentru a rezista atacului unui nou organism infecţios.

Dar mecanismul cel mai important şi cu cea mai mare amploare pe care celulele îl utilizează pentru a antrena reţelele de proteine este evoluţia. Performanţa unei reţele depinde de capacităţile de procesare ale elementelor sale proteice – modul în care combină intrările, câtă importanţă acordă anumitor conexiuni. Acestea, la rândul lor, depind de structura proteică, specificată de secvenţele de baze nucleotidice din ADN. Sămânţa evoluţiei este variaţia continuă a secvenţelor de baze produse de mutaţii şi rearanjări ale materialului genetic. Din acest punct de vedere pe termen lung, fiecare încercare de învăţare corespunde unei singure generaţii; fiecare „test” este capacitatea organismului care conţine noua reţea de a supravieţui şi de a se reproduce.

Ideea că reţelele de proteine ar putea evolua pare ciudată la prima vedere. Majoritatea oamenilor sunt familiarizaţi cu ideea că genele individuale se pot modifica în timp. Dar eu cer acum ca seturi de gene să se modifice în acelaşi timp, să funcţioneze ca un grup pentru a produce o performanţă colectivă îmbunătăţită. De fapt, strategii similare sunt utilizate pe scară largă pentru reţelele neuronale bazate pe computer şi pot fi extrem de eficiente în procesul de instruire.

În 1994, prietenul meu Steve Lay şi cu mine am scris un program pentru a examina modul în care ar putea evolua o cale de semnalizare simplă. De fapt, era mai degrabă ca reproducerea selectivă a unui animal, deoarece evita toate efectele complicate ale evoluţiei reale asupra populaţiei, legate de rearanjarea genelor. Calea pe care am creat-o era o cascadă de semnale idealizată a unei celule care răspundea la o substanţă din mediul său. Un hormon se lega de un receptor din membrană şi declanşa o schimbare într-o proteină din interiorul celulei. Semnalele erau transportate, ca în cazul chemotaxiei bacteriene, printr-o cascadă de modificări moleculare. Receptorii îşi schimbau forma când se legau de hormon şi deveneau activi. Receptorul activ modifica rata de adăugare a unui grup fosfat la o proteină ţintă din citoplasmă. Rezultatul net era că adăugarea de hormon în exteriorul celulei (intrarea) determina creşterea numărului de fosfaţi adăugaţi la proteina de semnalizare (ieşirea).

Singura modificare pe care am adus-o acestui scenariu – ceea ce l-a făcut interesant – a fost că am dat modelului nostru două tipuri de receptori. Ambii se legau de acelaşi hormon şi ambii alimentau aceeaşi cascadă de semnale. Dar proprietăţile lor de legare şi enzimatice se puteau modifica independent. Performanţa de intrare-ieşire a reţelei depindea atunci de şapte parametri independenţi, legaţi de cât de puternic se legau între ele diferite molecule şi de cât de eficient

funcţionau enzimele. Cu valorile cu care am început, un impuls *on-off* al hormonului producea o schimbare tranzitorie corespunzătoare în proteina ţintă: era un simplu releu.

Apoi am introdus regimul de antrenament. Dacă făceam mici modificări aleatorii la unul dintre cei şapte parametri ai reţelei, rezultatul acesteia se schimba. Având un impuls standard de hormon, impulsul de ieşire al semnalului fosfat îşi schimba dimensiunea şi forma. Deoarece era vorba de un model computerizat, era foarte uşor să repetăm acest proces, introducând modificări aleatorii în reţea. Astfel, am creat o familie de reţele descendente, fiecare fiind descendentă din prima. Fiecare dintre aceste descendente uşor modificate a fost apoi lăsată să producă propriile descendenţe; la fiecare pas, descendenţii se îndepărtau tot mai mult de reţeaua iniţială. Procedând în acest mod, am construit un arbore genealogic al reţelelor. Procesul semăna cu reproducerea cu variaţie, unul dintre ingredientele esenţiale ale evoluţiei.

Apoi am aplicat celălalt ingredient esenţial: selecţia. După ce fiecare familie de reţele a fost produsă prin mutaţie, i-am testat funcţia. Într-un experiment, de exemplu, am cerut reţelelor să inverseze intrarea. Ele trebuiau să transforme un impuls pozitiv de hormon într-un impuls negativ de proteină ţintă. Într-un alt experiment, am cerut reţelelor să convertească un impuls tranzitoriu într-o schimbare permanentă a semnalului intracelular, funcţionând efectiv ca un comutator. Am evaluat reţeaua din fiecare familie după runde succesive de mutaţii pentru a găsi cea care se apropia cel mai mult de obiectivul nostru dorit. Câştigătoarea a fost apoi utilizată ca fondatoare a unei noi dinastii, iar aceasta, la rândul său, a fost supusă altor runde de mutaţii şi selecţie. Progresând în acest mod, am constatat că reţelele noastre au devenit din ce în ce mai bune la sarcina cerută. În termeni biologici, ele s-au apropiat din ce în ce mai mult de trăsăturile dorite.

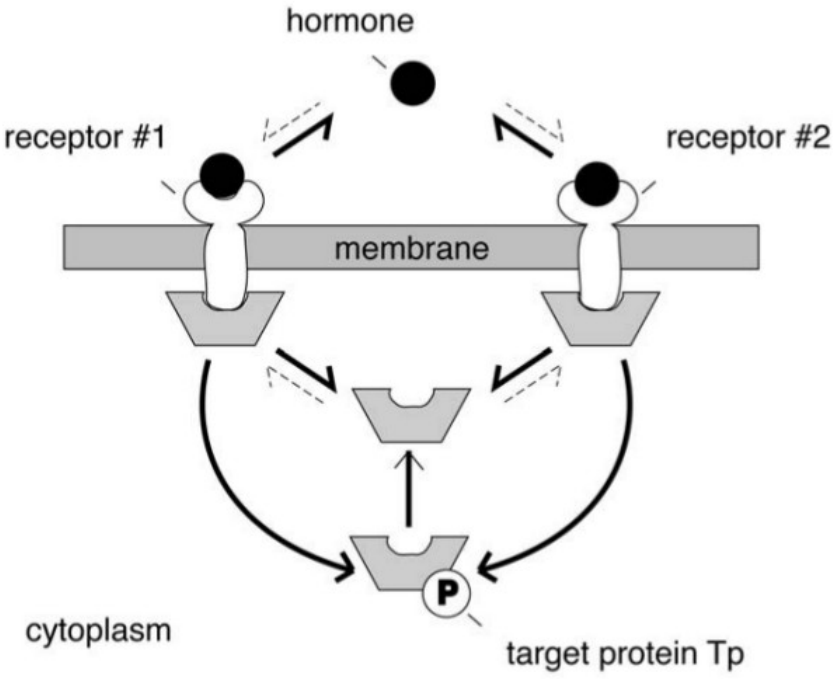


Fig. 6.3. Antrenarea unui set de reacţii biochimice pe un computer. Un hormon care se leagă de doi receptori din exteriorul unei celule trimite un semnal în citoplasmă, măsurat prin cantitatea unei proteine ţintă. Intensitatea acestui semnal depinde de cantitatea de hormon şi de cele şapte reacţii indicate de săgeţile negre. Programul de calculator ajustează intensitatea acestor reacţii până când rezultatul reţelei se modifică în modul dorit.

A fost surprinzător de uşor să modelăm reţelele. Urmele de ieşire au început să se schimbe după doar câteva runde de mutaţii. Nu întotdeauna într-un mod evident – pulsul proteinei ţintă creştea sau se micşora adesea mai întâi ca dimensiune şi abia mai târziu îşi schimba forma. Dar pentru sarcini simple, cum ar fi inversarea pulsului de la pozitiv la negativ sau prelungirea duratei sale, în cele din urmă se ajungea la rezultatul dorit. Poate că cel mai interesant rezultat a apărut când am antrenat reţeaua să răspundă optim la o anumită concentraţie de hormon. Adică, i-am cerut să

dea o ieşire mare când era prezentată cu un impuls la o anumită concentraţie, dar o ieşire mică sau deloc cu impulsuri mult mai mari sau mai mici decât aceasta. Mica noastră reţea a învăţat să facă asta într-un mod care a fost atât neaşteptat, cât şi instructiv.

Pe măsură ce sesiunile de antrenament au avansat, puterea de legare a hormonului la cei doi receptori a început să se diferenţieze. Un receptor a devenit unul cu afinitate ridicată, astfel încât chiar şi o cantitate mică de hormon se lega de el. Celălalt receptor a devenit unul cu afinitate scăzută, necesitând cantităţi mari de hormon pentru a putea răspunde. Mai mult, cei doi receptori au început să funcţioneze în moduri diferite: receptorul cu afinitate ridicată producea un rezultat pozitiv, în timp ce receptorul cu afinitate scăzută producea un rezultat negativ. Lucrând împreună, cei doi exercitau un control de tip *push-pull* asupra ciclului fosfatului, care dădea cel mai bun răspuns la concentraţia ţintă.

Steve şi cu mine am descoperit ulterior că unele sisteme biologice se comportă în mod similar cu programul nostru, în ciuda naturii sale rudimentare şi artificiale. Receptorii pentru mulţi factori de creştere şi hormoni există adesea atât în forme cu afinitate ridicată, cât şi cu afinitate scăzută. În unele cazuri, cele două forme permit celulei să răspundă în mod optim la o concentraţie specificată, ca în simularea noastră. Se pare că acestea ar fi putut evolua printr-un proces foarte similar cu cel al reţelelor noastre bazate pe siliciu.

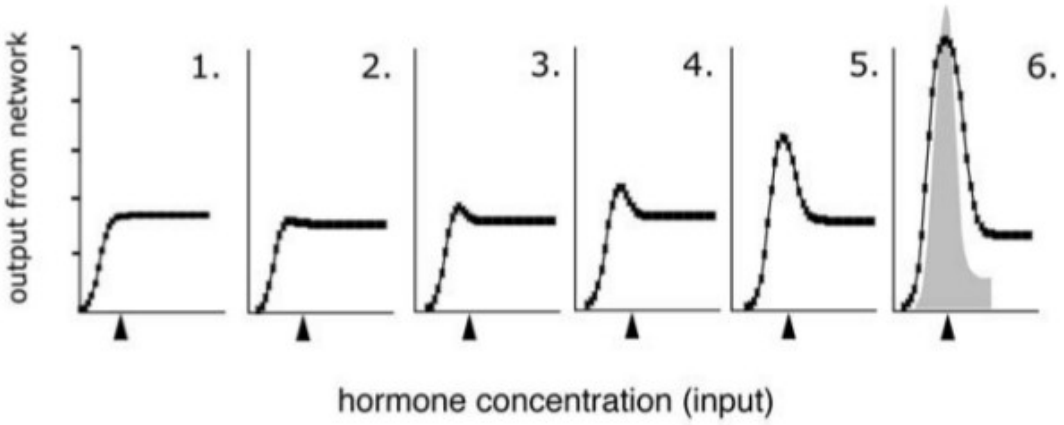


Fig. 6.4. Rezultatele antrenamentului. În această serie, am selectat reţelele care au dat cel mai bun răspuns (au produs cea mai mare concentraţie a proteinei ţintă Tp) atunci când li s-a administrat hormonul la o concentraţie specifică (indicată de săgeată). Antrenamentele succesive au arătat o îmbunătăţire constantă a performanţei.

Programul pe care Steve Lay şi cu mine l-am scris este o versiune simplă a unei abordări computaţionale cunoscută sub numele de algoritm genetic. Scopul este de a exploata principiile biologice pentru a rezolva probleme dificile, cum ar fi proiectarea aripilor aeronautice sau predicţia performanţei acţiunilor. Intrarea într-un algoritm genetic este un set de soluţii posibile la acea problemă reprezentate în şiruri de cod, denumite uneori în mod fantezist „cromozomi”. Aceste soluţii candidate, generate adesea printr-un proces aleatoriu, sunt apoi testate pentru a vedea cât de bine îndeplinesc o sarcină dată; în cazul nostru, aceasta a fost modul în care s-au modificat concentraţiile proteinei ţintă. Candidaţii care nu funcţionează bine sunt şterşi, lăsând cromozomii mai de succes să se reproducă. Se fac mai multe copii, dar cu modificări aleatorii introduse în timpul procesului de copiere (modelate în mod aproximativ pe mutaţii şi încrucişări genetice). Aceşti descendenţi digitali trec apoi la generaţia următoare, formând un nou grup de soluţii candidate, şi sunt supuşi unei a doua runde de evaluare a aptitudinii, şi aşa mai departe. Deoarece aptitudinea medie a populaţiei creşte cu fiecare rundă, repetarea acestui proces de sute sau mii de ori poate duce la descoperirea unor soluţii foarte bune la problemă.

Revenind la celulă, dacă seturile de reacţii biochimice au într-adevăr unele dintre proprietăţile reţelelor neuronale, ce consecinţe va avea acest lucru? Poate că cea mai evidentă implicaţie este că celulele vor răspunde în mod optim la combinaţii de stimuli. Biologii cercetători

preferă să efectueze experimente în condiţii extrem de curate şi strict definite. Ei disecă celule din organism şi le cultivă în nutrienţi definiţi. Păstrând toate celelalte elemente neschimbate, ei variază cu grijă doar o singură componentă – un singur nutrient sau factor de creştere – şi observă ce se întâmplă. Este o strategie reducţionistă care a avut un succes enorm – izvorul biologiei moleculare. Dar viaţa reală nu este aşa. Majoritatea celulelor sunt expuse la o multitudine de săruri, zaharuri, aminoacizi, lipide, hormoni, factori de creştere şi molecule de semnalizare provenite de la alte celule. Concentraţiile acestor substanţe fluctuează pe intervale de timp cuprinse între minute şi zile. În cele câteva ocazii în care cercetătorii au încercat, contrar practicii obişnuite, să varieze mai mult de o componentă odată, au descoperit interacţiuni neaşteptate. Experimentele publicate arată că anumite combinaţii de factori de creştere au efecte mult mai mari decât oricare dintre ingrediente luate individual.

Din punct de vedere logic, acest lucru este exact ceea ce v-aţi putea aştepta. Rezultă, pur şi simplu, din arhitectura reţelei, deoarece aceasta este puternic interconectată. Să presupunem că aveţi cinci receptori diferiţi în membrană, care afectează toţi o singură proteină ţintă din citoplasmă. Să presupunem că aceştia controlează viteza cu care proteina dobândeşte o grupare fosfat. Atunci este evident că concentraţia de fosfoproteină va creşte şi va scădea în funcţie de ceea ce detectează cei cinci receptori. Tot ceea ce proteina ţintă ştie despre lumea exterioară este ceea ce îi spun cei cinci receptori.

Iar mesajele pe care le transmit ar putea fi extrem de părtinitoare şi unilaterale. În cel mai simplu caz, proteina ţintă care transportă fosfatul va creşte şi va scădea pur şi simplu cu suma celor cinci semnale. Dar dacă conexiunile au intensităţi diferite, aşa cum se întâmplă de obicei, atunci proteina de semnalizare va fi mai dificil de prevăzut: ea va transporta o reprezentare mai complexă, semnalând poate doar câteva combinaţii dintre intrările posibile.

În general, se poate spune că proteinele de semnalizare, care funcţionează individual sau în grupuri mici, seamănă cu unităţile ascunse ale unei reţele neuronale. Adică, ele au un conţinut semantic sau o semnificaţie. În cazul menţionat mai sus, ele ar transmite celulei un set de stimuli din mediul înconjurător. Ce înseamnă acest set în termeni biologici poate fi greu de exprimat în cuvinte, dar nu întotdeauna. Există proteine care spun unei celule să adopte o formă alungită sau să migreze. O proteină secretată determină un embrion să producă celule ciliate; o altă proteină opreşte o celulă din mişcare şi o determină să se sinucidă.

Există o proteină răspândită în plante şi animale care acţionează mai degrabă ca un avertisment de baterie descărcată. Enzima AMP-kinază joacă un rol crucial în echilibrul energetic al celulelor, stimulând căile de generare a energiei şi inhibând procesele care consumă energie. Acesta este încă un alt comutator. Reglarea sa principală se face prin ATP, sursa primară de energie chimică a celulei. Nivelurile scăzute de ATP activează enzima. Dar, în stilul unei unităţi ascunse, AMP-kinaza primeşte multe alte semnale prin alte conexiuni care adaugă niveluri suplimentare de control. Ea răspunde la nivelurile hormonului insulină, care controlează glucoza, şi ale hormonului leptină, care reglează apetitul; este activată de exerciţii fizice şi de semnalele de luptă sau fugă din sistemul nervos. Astfel, prin integrarea mai multor semnale nutriţionale şi hormonale, această enzimă acţionează ca un senzor al stării energetice celulare.

Să luăm în considerare o altă enzimă, abundentă în muşchii intestinului. Kinaza lanţului uşor de miozină adaugă o grupare fosfat la miozină şi, prin urmare, determină procesul fizic de contracţie. Adăugarea fosfatului nu numai că comută miozina într-o stare activă, dar îi schimbă şi locaţia în celulă. În acest fel, celula construieşte o maşinărie proteică foarte organizată şi eficientă pentru a susţine contracţiile. Din toate cele spuse, v-aţi putea aştepta ca acest comutator crucial să fie el însuşi foarte bine reglementat. Şi da, kinaza lanţului uşor de miozină se află ca un păianjen în centrul unei întregi reţele de conexiuni moleculare. Acestea includ semnale din sistemul nervos, precum şi hormoni şi alte molecule reglatoare care ajung la membrana celulară musculară prin circulaţia sanguină. Aceste intrări cresc şi scad în funcţie de starea dvs. de relaxare sau tensiune, foame sau saţietate, oboseală sau energie. Filtrându-se prin reţeaua de conexiuni, un amestec de semnale evocă un răspuns adecvat în kinaza lanţului uşor de miozină. Această singură enzimă semnalizează muşchilor din intestin, vaselor de sânge şi sfincterelor când să se contracte şi cu cât.

În acest capitol am susținut că rețelele neuronale bazate pe computer pun în lumină caracteristicile reacțiilor din celulele vii. Ele ne arată de ce proteinele individuale pot răspunde la combinații de evenimente: este o consecință inevitabilă a conectivității lor. Și legată de acest principiu este capacitatea lor de a detecta caracteristicile semnificative ale inputului lor. După ce o rețea neuronală a fost antrenată, anumite unități (ascunse) răspund în mod optim la anumite tipuri de modele de intrare, cum ar fi vocalele și consoanele din textul englez. Noțiunea corespunzătoare pentru o celulă vie, sugerez eu, este cea de „proteină semantică", cu exemple care includ proteine care semnalează debutul morții celulare, acționează ca un indicator de combustibil pentru celulă sau controlează contracția intestinului.

O altă caracteristică a rețelelor neuronale este relevantă pentru noi. Am menționat că o rețea antrenată să recunoască un set de modele este surprinzător de rezistentă la deteriorare. De exemplu, dacă un programator face modificări aleatorii la puterea conexiunilor, aceste modificări nu șterg de obicei sectoare întregi din performanță. Rezultatul cel mai frecvent este că nivelul general al performanței se degradează încet. Această proprietate de robustețe, care decurge din natura distribuită a conexiunilor, este relevantă și pentru sistemele vii.

Be Wieringa este biolog celular la Centrul pentru Științe Moleculare ale Vieții din Nijmegen, Olanda. El conduce un grup de cercetători interesați de fluxul de molecule bogate în energie din celulele mamiferelor, în special de interconectările lor extinse — ceea ce noi am numi proprietățile lor de „rețea". Una dintre pasiunile științifice ale lui Wieringa este *creatin kinaza* – o enzimă care catalizează producția de *creatin fosfat*, o moleculă mică utilizată de multe țesuturi ca sursă convenabilă de rezervă de ATP. Un tip de *creatin kinază* este deosebit de abundent în creier, unde susține cerințele energetice ridicate ale acestui țesut. Așadar, când Wieringa și colegii săi au decis să modifice genetic șoareci care nu aveau această enzimă (așa-numiții șoareci *knock-out*), se așteptau la rezultate dezastruoase. Fără un aport adecvat de energie, celulele nervoase mor rapid – deci ce speranță ar avea acești șoareci mutanți?

Răspunsul surprinzător a fost că șoarecii erau bine, mulțumesc! Șoarecii *knock-out* s-au născut, s-au dezvoltat și au crescut până la o dimensiune normală. Erau fertili și, din câte se putea observa, la fel de sănătoși, activi și longevivi ca rudele lor normale. Surprinși și, probabil, puțin frustrați, Wieringa și colegii săi au continuat să cerceteze până când, în cele din urmă, folosind teste sofisticate și condiții dure, au descoperit câteva diferențe. În imaginile de înaltă rezoluție ale creierului șoarecilor mutanți obținute prin microscopie electronică, au observat modificări subtile în numărul de procese ale celulelor nervoase într-o anumită parte a creierului. Șoarecii mutanți se descurcau ceva mai puțin bine în găsirea țintelor într-un labirint acvatic; reacția lor la sunete bruște era mai puțin acută.

Cum era posibil? Cum se poate elimina o piatră de temelie a producției de energie a creierului și totuși să se lase intactă structura? Enigma s-a adâncit pe măsură ce Wieringa și colegii săi au examinat în același mod și alte enzime generatoare de energie. În toate cazurile, șoarecii mutanți păreau normali la prima vedere și era nevoie de teste sofisticate pentru a descoperi vreun defect. Pare paradoxal. La urma urmei, fiecare dintre aceste gene era produsul evoluției și, prin urmare, îndeplinea probabil o sarcină importantă. Părea contraintuitiv ca eliminarea acestor gene să aibă consecințe atât de mici. Și, pentru a spori misterul, rezultate similare au fost găsite și în alte sisteme. Au fost produși șoareci *knock-out* cărora le lipsea o proteină care formează filamente; o enzimă care produce un carbohidrat crucial în spațiile dintre celule; o proteină implicată intim în generarea mișcării. Iar rezultatul a fost zero, nul: nu au existat schimbări evidente sau au fost foarte mici.

Probabil că fiecare caz trebuie analizat separat, iar motivele pentru care nu s-a detectat niciun efect vor fi diferite pentru fiecare. Dar Be Weiringa are probabil cel mai accesibil sistem de analiză. Căile metabolismului energetic sunt atât de bine înțelese încât este posibil să se înțeleagă cum funcționează acestea în absența anumitor enzime. Răspunsul său la această enigmă, în termeni generali, este că șoarecii *knock-out* compensează defectele prin redirecționarea căilor metabolice. Alte activități enzimatice la animalele defecte se modifică la nivel, astfel încât acestea preiau

transformările efectuate în mod normal de *creatin kinază*. Cu alte cuvinte, el consideră că creierul şoarecelui conţine o reţea de căi enzimatice complementare. Când *creatin kinaza* din creier este eliminată, alte sisteme îşi ajustează activităţile pentru a restabili aprovizionarea cu energie metabolică. Este, desigur, exact ceea ce v-aţi aştepta de la perspectiva reţelei neuronale a reacţiilor celulare: funcţiile sunt împărţite între mai multe unităţi (adică enzime), astfel încât efectele deteriorării oricărei unităţi sau conexiuni individuale sunt atenuate. O degradare graţioasă, într-adevăr!

Dar staţi puţin... nu e ceva ciudat aici? Dacă enzima *creatin kinază* poate fi eliminată fără efecte, de ce şoarecele se oboseşte să o producă? De ce produce toate celelalte gene care s-au dovedit a fi dispensabile? De ce animalul nu elimină pur şi simplu genele redundante şi economiseşte astfel cheltuieli inutile de material şi energie?

Răspunsul este unul biologic şi provine din realităţile supravieţuirii în lume. În toate cazurile examinate îndeaproape, eliminarea genelor are anumite efecte. Acestea pot fi subtile şi dificil de detectat în condiţii de laborator, dar şoarecii mutanţi sunt fără îndoială defectuoşi. În mediul lor natural, caracterizat de condiţii de supravieţuire crude, aceşti şoareci ar muri aproape sigur înainte de vreme. Animalele sălbatice trăiesc la limita supravieţuirii; sunt atacate din toate părţile de prădători şi paraziţi; se confruntă zilnic cu foametea şi bolile. Orice slăbiciune inerentă, cum ar fi auzul slab sau o capacitate suboptimă de a-şi aminti locurile, le va face relativ vulnerabile în condiţii de stres – pierzătoare în jocul vieţii. Chiar dacă aceşti şoareci ar reuşi, prin noroc, să supravieţuiască şi să producă o descendenţă, puii lor ar moşteni deficienţa. Mai devreme sau mai târziu, descendenţa ar dispărea din fondul genetic. Rezistenţa revelată în experimentele de eliminare a genelor nu ar proteja specia.

Există aici un ecou al distorsiunii realităţii din simulările computerizate. Mediul unei reţele neuronale – de fapt, orice reţea proiectată de oameni pe un computer – este mult mai simplu decât orice experimentează o celulă vie. Reţelele neuronale pot face faţă unor cantităţi mari de informaţii, furnizate sub formă de text scris, trăsături faciale, procese industriale şi aşa mai departe. Ele pot recunoaşte seturi limitate de modele mai bine decât noi. Dar ceea ce fac ele este ca o bătaie în toba de tinichea în comparaţie cu orchestra simfonică a mediilor naturale, care trebuie să răspundă în mod adecvat la condiţii care se schimbă în nenumărate moduri imprevizibile. În consecinţă, reţelele de reacţii biochimice care controlează evenimentele celulare – de la copierea ADN-ului şi sinteza proteinelor până la generarea de energie din alimente şi producerea de materiale de construcţie celulare – sunt construite pentru a se adapta schimbărilor. Nu schimbările stereotipice fixe ale unui set de antrenament prezentat unei reţele neuronale, ci un potop copleşitor de pluralitate, un baraj la toate scările şi în toate canalele.

În acest capitol am susţinut că circuitele mici de proteine au proprietăţi comune cu reţelele neuronale bazate pe computer. Ele pot învăţa să recunoască tipare şi să extragă caracteristici semnificative ale mediului lor. Pot stoca aceste informaţii într-un mod rezistent la deteriorare. S-ar putea cita multe alte exemple de natură similară. Fiziologul Denis Noble de la Oxford descrie apariţia bătăilor inimii în simulările sale computerizate ale inimii. Contracţiile periodice ale celulelor inimii se datorează schimbărilor ciclice ale ionilor de calciu, care la rândul lor se datorează schimbărilor în trecerea ionilor prin membrana celulelor inimii. Dar, după cum remarcă Denis, niciuna dintre proteinele care transportă diferiţi ioni prin membrană nu este ea însăşi un oscilator. Creşterea şi scăderea periodică a ionilor de calciu – bătăile regulate ale inimii – este rezultatul activităţii de grup: pompele şi canalele ionice care funcţionează împreună în aceeaşi celulă.

Reţelele reale de proteine sunt mai mari şi mai complexe decât orice reţea neuronală. Chiar şi interacţiunile dintre proteine în cadrul unei singure bacterii ar fi imposibil de analizat, dacă am include toate interacţiunile. Şi dacă luăm în considerare semnalele care trec între circuitul proteic şi circuitul genetic al ADN-ului şi ARN-ului, precum şi între celule similare, dar neidentice, dintr-o plantă sau un animal de dimensiuni mari, ne vom afla într-adevăr în impas.

Dar poate că v-ați săturat de rețele pentru o vreme. În primul capitol, după cum vă amintiți, am ridicat problema conștientizării celulare. Celulele individuale, precum bacteriile, *amoeba* și *stentorul*, manifestă în reacțiile lor cunoașterea mediului înconjurător, care le influențează toate acțiunile. Pare rezonabil să presupunem că această cunoaștere este cumva înscrisă în moleculele de proteine. Cumva, circuitele interne ale proteinelor și, prin urmare, structurile moleculare ale acestor proteine, trebuie să încapsuleze caracteristicile lumii exterioare.

ȘAPTE - Conștientizarea celulelor

Scriu aceste note aşezat pe un deal din Scoția... într-una din acele rare zile de pe coasta de vest când norii şi ceaţa se risipesc şi priveliştea devine cristalină. În faţa mea, strâmtoarea Sound of Mull străluceşte în soarele dimineţii: albastră, sculptată de vânt şi călit de oţel. În depărtare văd Ardnamurchan şi continentul, insulele Rhum şi Egg, iar în depărtare, Cullins of Skye, ca nişte decoruri plate în nuanţe de violet şi gri. Un vânt rece şi umed îmi bate în faţă şi îmi şopteşte în urechi; un pescăruş zboară prin câmpul meu vizual, o oaie behăie. Simt mirosul ierbii. Îi simt uşoara umezeală pe mâini, în timp ce îmi întind braţele pentru a apuca gazonul elastic între degete. Dacă introspectez mai departe, sunt uimit, nu pentru prima dată, de claritatea scenei vizuale. Pare aproape ca şi cum mi s-ar fi făcut o gaură în cap. Simt prezenţa masivă a pământului care, acum că mă gândesc la asta, pare să apese în sus pe picioarele şi spatele meu. Concentrându-mă, simt fluxul şi refluxul aerului; uşoara expansiune şi contracţie a coastelor în timp ce respir; bătăile inimii, care încă pulsează de la urcare; o uşoară senzaţie de gol în stomac. Mă gândesc că micul dejun a fost acum câteva ore, iar gândurile mele se îndreaptă spre prânzul de ieri, la pub-ul din Dervaig. Ele se întorc, urmând o traiectorie obişnuită, la scrierea acestei cărţi.

Aceasta, după cum pot să o descriu cel mai bine, este experienţa de a fi viu, acum. O confluenţă de stimuli senzoriali şi mentali centraţi pe un „eu” aparent. Poate că este deosebit de vie în această dimineaţă, deoarece mă aflu într-un loc nou, departe de interacţiunile sociale şi de ecranele computerelor. Dar, în rest, este complet familiară. Există un exterior, de unde vine un flux continuu de senzaţii. Există un interior, unde „eu” se odihneşte, colectând şi, într-un mod mai mult sau mai puţin deliberat, procesând aceste senzaţii. Răspunsurile mele la aceste imagini, mirosuri şi presiuni fizice **sunt editate şi controlate de gândurile mele**: sentimentul meu de cine sunt, unde sunt, ce am făcut şi ce voi face (sau ar trebui să fac) în viitor.

Dar dacă câinele meu Skip ar putea fi aici, lângă mine? Ce senzaţii ar avea? Cât din identitatea şi sinele meu ar împărtăşi el? Nu pot să spun: acesta este paradoxul conştiinţei. Conştiinţa de sine este un lucru atât de personal încât nimeni altcineva nu o poate împărtăşi, fiind inaccesibilă analizei externe şi experimentelor ştiinţifice. Cu toate acestea, după o lungă observaţie a lui Skip şi a altor câini, mi se pare de neconceput ca ei să nu împărtăşească experienţa noastră despre lume. Îmi imaginez o confluenţă de senzaţii, diferite în unele privinţe de cele pe care le experimentez eu (mai intense în cazul mirosurilor, de exemplu). El ar fi simţit iarba şi ar fi fost conştient de prezenţa mea lângă el (aşa cum şi eu aş fi fost conştient de a lui). Ar fi văzut aceeaşi privelişte, deşi dintr-o perspectivă diferită, şi ar fi aflat deja unde se află – pe poteca de aici, pe drumul stâncos. Emoţiile lui ar avea o fiziologie similară cu a mea, chiar dacă mai impulsivă.

Dar mutismul lui Skip ar face o diferenţă esenţială. Nu doar pentru că îl face incapabil să comunice starea sa interioară altcuiva, ci şi pentru că ar lăsa acea stare interioară atât de săracă. Fără limbaj, o creatură nu are concepte. Distincţia dintre **sine** şi **non-sine** – chiar şi separarea dintre sine şi mediul înconjurător – va fi, în cel mai bun caz, vagă. Şi ce se întâmplă cu simţul nostru al trecerii timpului? Acesta este indisolubil legat de limbaj şi depinde în special de metafore ale spaţiului (luaţi în considerare originea cuvântului „trecere” din propoziţia anterioară). Noi alocăm mental timpuri unor poziţii în spaţiu, astfel încât cu cât sunt mai îndepărtate în timp (trecut sau viitor), cu atât sunt mai îndepărtate în distanţa fizică. Ne măsurăm vieţile după linii temporale şi calendare. Dar Skip, care nu are cuvinte, nu are nimic din toate acestea. El nu poate împărtăşi simţul nostru al timpului: nu are trecut sau viitor, ci doar prezentul.

Apoi, să luăm în considerare un şoarece... poate că există unul în apropiere, târându-se în crăpătura îngustă de lângă aflorimentul stâncos. Mi-e mult mai greu să empatizez cu o creatură atât de mică, nu numai din cauza dimensiunilor sale reduse, ci şi din cauza necunoaşterii nevoilor şi priorităţilor sale. Animalele sălbatice, spre deosebire de câini, nu au nevoie să reacţioneze la expresiile şi gesturile umane. Lumea lor este plină de mirosuri şi gusturi sălbatice. Un şoarece trebuie să aibă cunoştinţe despre rădăcinile ierbii şi pietre, amintiri despre pericolele din trecut, amintiri despre alţi şoareci pe care noi nu le împărtăşim. Dar, cu toate acestea, nu sunt ei făcuţi din carne şi oase ca şi noi? Cu siguranţă, un şoarece are un sistem nervos construit pe acelaşi model ca

al nostru (un fapt exploatat mult de cercetătorii medicali). Având în vedere aceste similitudini anatomice, este de conceput ca această creatură să nu aibă un simţ al locului, un sentiment că este un organism separat, distinct de mediul său? Cu siguranţă va avea stări interne similare cu ceea ce numim emoţii. Hormonii şoarecilor sunt chimic similari cu ai noştri şi au efecte comparabile asupra funcţiilor fiziologice ale inimii, sistemului digestiv şi glandelor suprarenale.

Acum imaginaţi-vă că ascunsă sub aflorimentul stâncos se află o albină care caută hrană în cavităţile umede, hrană potenţială pentru şoarece. Iată o creatură cu adevărat străină, un robot miniaturizat învelit într-o armură neagră. Am puţine şanse să empatizez cu o astfel de creatură sau să ştiu ce sentimente, dacă există, experimentează în timp ce se caţără peste pietre culegând fragmente de vegetaţie şi ciuperci. Având în vedere relativă simplitate a sistemului său nervos, perspectiva ca orice insectă să fie capabilă de introspecţie sau gândire reflexivă pare imposibilă. Nici nu va fi capabilă să înveţe foarte multe: majoritatea acţiunilor sale vor fi de tip reflexiv, programate genetic, precum viespea Sphex menţionată în capitolul 1. Dar în ceea ce priveşte senzaţiile, nu sunt atât de sigur. Necesităţile oricărui organism autopropulsat prezintă cu siguranţă probleme comune în detectarea şi selectarea unei căi. Un gândac va experimenta probabil solul şi va simţi unde se află corpul său – trebuie să ştie unde se află fiecare dintre cele şase picioare în raport cu corpul său. Dacă corpul său pierde rezervele nutriţionale, organismul va simţi foamea. Un gândac matur ar putea simţi dorinţa de a găsi un alt gândac de aceeaşi specie, dar de sex diferit, cu care să se împerecheze, sau un loc în care să-şi depună descendenţii.

Puteţi înţelege unde vreau să ajung. Dacă urmăresc o scară evolutivă de la oameni la organisme din ce în ce mai inferioare, pare să existe o continuitate. La fiecare treaptă recunosc structuri (picioare, ochi, părţi ale gurii, organe reproductive) şi comportamente (reacţii de fugă, evitarea durerii, căutarea hranei, căutarea unui partener) de la specia imediat superioară. Deci, dacă evoluţia a produs o comunitate de structuri, comportamente şi molecule, de ce nu ar fi valabil acelaşi lucru şi pentru sentimentele subiective asociate, precum frica, durerea, foamea şi pofta? Este adevărat că, în cazul sentimentelor, nu înţelegem în prezent mecanismele celulare şi moleculare implicate. Dar este acesta un motiv pentru a nega existenţa lor?

Aţi putea să-mi spuneţi în acest moment că am înţeles lucrurile pe dos. Cu siguranţă, orice biolog vă poate spune că câinii, şoarecii şi gândacii nu sunt, de fapt, antecesori ai oamenilor în sens evolutiv. Fiecare dintre ei a apărut dintr-o descendenţă independentă dintr-un strămoş comun. Majoritatea au trecut prin mult mai multe cicluri generaţionale decât oamenii, deoarece se reproduc mai repede, aşa că, în acest sens, sunt mai evoluate decât noi. Dar această concluzie nu face decât să-mi întărească argumentul. Din perspectiva biologică, nu trebuie să ne întrebăm „Care dintre senzaţiile umane sunt experimentate şi de animale?”, ci mai degrabă „Care dintre senzaţiile animale sunt împărtăşite de oameni?”. Cu siguranţă, este o aroganţă să afirmăm că numai noi experimentăm impulsuri emoţionale şi senzaţii interne.

De secole se poartă discuţii despre natura senzaţiilor experimentate de alte organisme decât cele umane. Julian Jaynes, în lucrarea sa din 1976, *The Origin of Consciousness in the Breakdown of the Bicameral Mind* (Originea conştiinţei în destrămarea minţii bicamerale), oferă un rezumat interesant al principalelor poziţii. Căutarea sa din tinereţe a rădăcinilor conştiinţei a început cu protozoarele şi planta *mimosa*. El a căutat dovezi că aceste creaturi pot învăţa, considerând acest lucru un test al conştiinţei. Dar, la finalul odiseei sale, a ajuns la concluzia că conştiinţa nu este doar un atribut esenţial al omului, ci şi unul care a apărut în timpurile istorice. În opinia sa, sclavii care au construit piramidele şi soldaţii din *Iliada* nu erau pe deplin conştienţi în sensul modern al cuvântului.

La celălalt capăt al spectrului, Herbert Jennings (vezi Capitolul 1) a rămas neangajat, dar a fost cel puţin deschis la posibilitatea existenţei conştiinţei la microorganismele unicelulare. Contemporanul său, psihologul german Wilhelm Wundt, a mers mai departe şi a articulat opinia că era „o ipoteză foarte probabilă că începuturile vieţii mentale datează de la începuturile vieţii în general”. Cea mai convingătoare demonstraţie a vieţii mentale pentru Wundt a fost manifestarea acţiunilor voluntare ca răspuns la impulsurile alimentare sau sexuale, ambele manifestate de microorganisme.

Nu s-a ajuns la nicio concluzie în privința acestor probleme. Consensul biologilor de astăzi este că experiența conștientă este apanajul animalelor superioare. Cei mai mulți vor afirma, dacă sunt întrebați, că conștiința necesită un sistem nervos și, probabil, o structură socială bine dezvoltată și chiar un anumit nivel de limbaj. Dar dacă las deoparte problema spinoasă a conștiinței, rămâne totuși un întreg spectru de interacțiuni posibile cu lumea. Toate organismele sunt inundate de stimuli și senzații în fiecare secundă a existenței lor. Ele trebuie să asimileze acest flux – să raționalizeze, să prioritizeze, să stocheze amintiri, să ia decizii. Deoarece aceste organisme sunt conectate prin linia evolutivă, pare inevitabil că vor folosi strategii comune.

Să încep cu ceva concret. Să luăm un alt aspect al conștiinței de sine care este mai ușor de înțeles: unul care ilustrează puterea analizei moleculare. Mă refer la respirație. Un proces banal, ați putea spune, și totuși o parte integrantă a conștiinței de sine. Ca și în cazul multor alte aspecte ale conștiinței, nu suntem conștienți de respirația noastră până când cineva nu ne atrage atenția asupra ei sau până când nu se oprește brusc. După cum comentează Charles Darwin:

> *O sută de mușchi... sunt folosiți de fiecare dată când respirăm; totuși, inspirăm sau expirăm fără să ne gândim la munca pe care o depunem: ce aparat este necesar, ce instrumente sunt folosite și câte dintre acestea contribuie la acest efect! Respirația ușoară este o binecuvântare în fiecare moment; totuși, dintre toate celelalte, este cea pe care o posedăm cu cea mai puțină conștiință. Un om care suferă de astm este singurul care știe să o aprecieze*.

Din punct de vedere mecanicist, respirația nu mai prezintă multe mistere pentru noi astăzi, datorită culturii noastre științifice. Dar nu a fost întotdeauna așa. Cuvântul respirație are aceeași rădăcină ca *spiritul*, iar majoritatea culturilor istorice timpurii atribuiau respirației o semnificație mistică, folosind termeni precum **ka**, **chi**, **thymos** și **prana**. Pentru cineva dintr-o cultură fără baze științifice, respirația ar putea părea într-adevăr unul dintre acele procese miraculoase, precum bătăile inimii și pulsul: dovezi continue ale stării noastre vitale. Viața noastră începe cu prima respirație și se termină cu ultima. Ciclul nostru de respirație (durata inspirației și a expirației) se schimbă atunci când râdem, când suntem concentrați asupra unui lucru sau când simțim surprindere sau frică bruscă. De ce ar fi respirația mai puțin misterioasă decât alte aspecte ale existenței umane, cum ar fi conștiința? Dar, spre deosebire de conștiință, respirația are acum o explicație științifică complet logică.

Studiul respirației și eventuala elucidare a mecanismului său sunt strâns legate de apariția științei moderne. În secolul al XVIII-lea, respirația era interpretată în termenii teoriei *flogistonului*, propusă pentru prima dată de George Stahl. Aceasta este ideea că căldura și flacăra materialelor arzând rezultă din eliberarea unei substanțe numite *flogiston*. Se credea că plantele absorb *flogistonul* din aer și îl încorporează în țesuturile lor, de unde poate fi eliberat prin ardere. Animalele care mâncau plante asimilau *flogistonul* în propriile țesuturi, apoi îl eliberau în timpul respirației — o formă de combustie. Joseph Priestley, pragmaticul pastor presbiterian din Manchester, care în 1774 a descoperit oxigenul și a demonstrat că acesta este esențial pentru supraviețuirea unui șoarece într-o cameră, și-a interpretat rezultatele în termenii *flogistonului*. El a numit oxigenul „*aer deflogistat*”, adică o substanță care nu este o substanță în sine. Conform teoriei, o lumânare aprinsă în oxigen izbucnește în flăcări deoarece eliberează *flogistonul* stocat.

Astăzi înțelegem baza științifică a respirației datorită lui Antoine Lavoisier, un membru al burgheziei franceze care și-a pierdut în cele din urmă viața pe ghilotină. Lavoisier, un om de știință autodidact, și-a dedicat averea și talentul abordării unei game largi de probleme fundamentale din chimie, inclusiv idei precum transmutarea elementelor și existența *flogistonului*. Cea mai importantă inovație experimentală a sa a fost efectuarea de măsurători precise ale greutății substanțelor înainte și după o transformare chimică. Astfel, el a demonstrat că metalele încălzite în aer își măresc masa datorită încorporării unui nou gaz pe care l-a numit ulterior oxigen. Prin urmare,

apa nu era un element unic, așa cum presupuneau de mult timp alchimiștii, ci un compus format din oxigen și hidrogen – un alt nume nou inventat de el. Într-adevăr, Lavoisier a furnizat nomenclatura de bază pentru substanțele chimice utilizate și astăzi. Dar cea mai importantă contribuție a sa a fost declararea și stabilirea principiului conservării masei: indiferent de modul în care se transformă o substanță, masa sa va rămâne aceeași atâta timp cât se află într-un recipient închis ermetic. Prin eforturile sale, alchimia s-a transformat în știința modernă a chimiei – o adevărată revoluție științifică.

Contribuția specifică a lui Lavoisier la înțelegerea respirației a culminat cu o serie de experimente pe care le-a realizat împreună cu eminentul matematician Pierre-Simon de Laplace. Ei știau deja că respirația implică consumul de oxigen și producerea de dioxid de carbon. La fel și o flacără aprinsă. Dar care era relația dintre cele două? Într-un articol publicat în 1783, Lavoisier și Laplace au arătat că arderea cărbunelui și respirația unui cobai produceau aceeași cantitate de căldură pentru aceeași cantitate de dioxid de carbon. În 1790, Lavoisier a prezentat un rezumat al descoperirilor sale, concluzionând că „scopul respirației... [este] o combustie lentă a carbonului și a hidrogenului, similară în toate privințele cu cea care are loc într-o lampă sau într-o lumânare aprinsă”. Acesta a fost primul pas important către realizarea faptului că procesele vitale ale vieții sunt, de fapt, reacții chimice.

Mai era încă un drum lung de parcurs; au fost necesari nu mai puțin de două sute de ani de cercetări pentru a ajunge la viziunea modernă asupra respirației. Moleculele alimentare nu erau arse doar în plămâni sau ficat, așa cum se credea inițial, ci peste tot, în fiecare celulă a fiecărui țesut. Aceste țesuturi obțineau oxigenul din sângele care circula din plămâni către țesuturile îndepărtate. Și cum transportă sângele oxigenul? Prin legarea lui strânsă de hemoglobina, o proteină abundentă din sânge, de culoare roșu aprins când este combinată cu oxigenul și roșu închis când nu este.

Cercetătorii au descoperit, de asemenea, secvența de reacții care au loc în toate celulele, prin care carbohidrații, proteinele și grăsimile sunt oxidate progresiv pentru a genera dioxid de carbon și apă. Evenimentele finale din această serie de oxidări au loc în mitocondrii, organite asemănătoare viermilor care populează citoplasma fiecărei celule animale și vegetale. Oxigenul adus în celulă prin hemoglobina din sânge se difuzează prin membrana celulară, traversează citoplasma și apoi se difuzează în mitocondrii. Acolo, el interacționează cu atomii de hidrogen extrași din moleculele de zaharuri și grăsimi. Rezultatul acestei combinații între două elemente gazoase, oxigenul și hidrogenul, este lichidul transparent pe care îl numim apă.

Etapa finală a combustiei se dovedește a fi de natură electrică. Un lanț de purtători de electroni din membrana mitocondrială permite electronilor să curgă de la moleculele de hrană la oxigen, generând o alimentare continuă cu energie electrică. Fluxul de electroni pompează protoni (particule încărcate pozitiv, cunoscute și sub numele de ioni de hidrogen) din mitocondrii, provocând acumularea unei sarcini pozitive la exterior. În 1961, un biochimist englez, Peter Mitchell, a propus ca diferența de sarcină, sau gradientul electric, din membrana mitocondrială internă să poată fi utilizată ca sursă de energie. Sugestia sa că gradientul de protoni ar putea fi utilizat pentru a stimula sinteza ATP-ului, purtătorul de energie, este acum acceptată universal.

Multe organisme unicelulare utilizează oxigenul atmosferic pentru a stimula producția de energie. Ele realizează, de asemenea, ceea ce este descris în manuale ca respirație, deși la prima vedere pare să aibă puțin în comun cu activitatea umană cu același nume. O amibă de pe fundul unui iaz nu are contact direct cu oxigenul din aer. Aprovizionarea sa cu elementul gazos provine din cantitatea limitată care se dizolvă în apă. Absorbția în celulă se face prin difuzie pasivă: moleculele mici, neîncărcate de oxigen, pur și simplu se strecoară prin interstițiile dintre moleculele lipidice ale membranei. Moleculele de dioxid de carbon produse la sfârșitul metabolismului ies pe aceeași cale. Nu există nimic comparabil aici cu labirinturile baroce ale plămânilor noștri sau cu fluxul de aer creat de mușchii pieptului. Nimic echivalent cu sistemul de transport rapid al sângelui nostru, aglomerat de transportatori care preiau molecule de oxigen la o stație și le transportă în câteva secunde la o altă stație situată la o distanță mare. Totul pare foarte diferit de respirația umană.

Și totuși... dacă urmăriți traseul unei molecule de oxigen pe măsură ce intră în *amoebă*, veți vedea legătura. Pentru că ținta sa finală nu este alta decât mitocondria, același organit care

constituie ținta finală a oxigenului preluat de plămânii umani. Aceste organite minuscule învelite în membrană au evoluat special pentru a realiza ultimele etape ale producției de energie din alimente. La fel ca în celulele umane sau, de fapt, în celulele oricărei plante sau animal, mitocondriile dintr-o amibă au capacitatea de a reacționa în mod specific cu oxigenul. În mitocondrie există proteine care transportă un atom de fier sau cupru, ținut în așa fel încât să controleze oxidarea acestuia: ele determină momentul în care oxigenul și fierul sau oxigenul și cuprul se combină.

Odată ce oxigenul este capturat în acest mod, începe cascada de transferuri de electroni menționată mai sus. Electronii se deplasează în jos, din punct de vedere energetic, îndepărtându-se de oxigen și îndreptându-se către atomii de hidrogen și carbon. Dar, în loc să genereze căldură, așa cum s-ar întâmpla în cazul unei simple combustii, procesul din mitocondrie este alimentat printr-o serie de intermediari biochimici, precum apa într-o cascadă. Trecând de la un purtător la altul, energia este captată sub formă chimică. Prin intermediul moleculelor purtătoare, perfecționate de evoluție pentru a îndeplini tocmai această sarcină, electronii cu energie ridicată conduc protonii de la o parte a membranei la cealaltă. Gradientul astfel creat este o sursă de energie stocată – un combustibil de hidrogen, nimic mai puțin. Cel mai important, gradientul de protoni acționează mașinării proteice miniaturale rotative încorporate în membrană. Pe măsură ce aceste nanogeneratoare se rotesc, ele produc molecule de ATP. ATP se difuzează apoi din mitocondrie în celulă, unde acționează o multitudine de procese care necesită energie.

Astfel, evenimentele finale ale respirației într-o amibă sunt foarte similare cu cele dintr-o celulă umană. Într-adevăr, ele au o asemănare de familie. Mitocondriile dintr-o amibă nu numai că arată la fel ca mitocondriile din aproape orice alt organism, inclusiv din cel uman, dar ele efectuează și aceleași seturi de reacții și utilizează proteine care sunt practic identice.

*Citocromul **c*** este una dintre proteinele care transportă electroni în membrana mitocondriei. Această proteină străveche a evoluat cu peste 1,5 miliarde de ani în urmă, înainte de divergența dintre plante și animale. Funcția sa a fost conservată pe parcursul acestei vaste perioade. Proprietăți precum culoarea și afinitatea pentru electroni sunt practic indistincte pentru *citocromul c* din toate mitocondriile, indiferent dacă provin de la plante, animale sau protozoare. În experimentele în eprubetă, *citocromul c* al oricărei specii, cum ar fi grâul, poate înlocui proteina din orice altă specie, cum ar fi omul.

Dar cea mai elocventă dovadă provine din secvențele de aminoacizi ale *citocromelor* din optzeci de specii diferite. Descoperirea surprinzătoare este că, din cei 104 aminoacizi din proteină, 26 sunt identici la toate speciile. Cu alte cuvinte, 26 de aminoacizi au fost păstrați în aceeași poziție a aceleiași proteine, generație după generație, timp de mai mult de un miliard și jumătate de ani de evoluție. Motivul pentru care acești aminoacizi specifici au rămas constanți devine clar atunci când se examinează structura moleculei. Unii sunt legați de atomul de fier care interacționează cu oxigenul. Alții alcătuiesc locul care recunoaște și se leagă de alte proteine din membrană. Pe scurt, conformația proteinei — adică aranjamentul tridimensional al scheletului său polipeptidic și localizarea majorității atomilor săi — este în esență aceeași într-o celulă umană și într-o amibă.

Un argument similar poate fi adus și pentru alte procese fundamentale. Să luăm, de exemplu, modul în care mergem și alergăm, alimentat de activitatea musculară a picioarelor și brațelor noastre. O persoană care nu este biolog ar putea presupune că acest lucru nu are absolut nimic de-a face cu mișcarea lentă a unei *amoebe* microscopice pe fundul unui iaz. Dar un biolog știe că nu este așa. Mișcarea celulelor eucariote pe suprafețe se bazează pe aceleași două proteine, *actina* și *miozina*, care determină contracțiile musculare din corpul nostru. Proteinele sunt fără îndoială aceleași, atât în ceea ce privește forma și performanța chimică, cât și secvența de aminoacizi. Ele produc mișcare în același mod la nivel molecular, miozina progresând pas cu pas de-a lungul filamentelor de actină, alimentată de molecula energetică ATP.

Actina, în special, este foarte conservată. Actinele din specii diferite, precum plantele, drojdiile și mamiferele, au secvențe de aminoacizi similare: actina dintr-o amibă din sol diferă de actina mamiferelor doar în 15 din 375 de aminoacizi. Prin urmare, nu este de mirare că aceste proteine funcționează la nivel molecular în același mod. Încă o dată, susțin că aceeași funcție la om

și la amibă se bazează pe o interacțiune moleculară esențial identică. Dovezile din analiza secvențelor arată că aceste două forme de mișcare provin de la un organism ancestral comun: probabil că acest strămoș era unicelular și, în această privință, mai apropiat de amiba actuală. Mișcările unui leopard sau ale unui linx – viguroase, violente și la o scară mult mai mare – pot fi considerate rezultatul amplificării dimensiunii și al specializării progresive în performanță. Moleculele de actină și miozină din aceste animale sunt instalate într-un număr mare de celule musculare relativ uriașe, dedicate producției de contracții mecanice.

Această concluzie mă determină să mă întreb dacă s-ar putea urmări o descendență similară pentru ceea ce am putea numi cunoașterea mediului. Toate organismele vii – cel puțin toate cele care duc o existență mobilă și liberă – pot detecta căldura, lumina și vibrațiile mecanice. Ele localizează hrana și evită stimulii nocivi. Multe par să manifeste cel puțin durere, oboseală, foame, poftă. Da, există un abis enorm între manifestarea acestor stări la o amibă și la animale superioare, cum ar fi oamenii. Dar, deoarece cunoașterea lumii este o parte atât de fundamentală a vieții, un echipament esențial pentru un organism, mi se pare că trebuie să fi existat și o continuitate, un lanț neîntrerupt de organisme din trecut care manifestau aceste acțiuni sau altele similare. Pare rezonabil să presupunem că, la fel ca în cazul respirației și mișcărilor, evoluția ar fi putut păstra interacțiuni moleculare esențiale capabile să capteze caracteristicile lumii. Proprietăți care, odată apărute, erau prea utile și puternice pentru a fi abandonate vreodată.

Argumentul meu este că celulele vii au o sensibilitate intrinsecă la mediul lor — o reflexivitate, o capacitate de a detecta și înregistra caracteristicile semnificative ale mediului înconjurător — care este esențială pentru supraviețuirea lor. Cred că aceste trăsături sunt profund înrădăcinate în structura moleculară a celulelor vii. O conștiință primitivă a mediului a fost un ingredient esențial în originile vieții: ea a fost păstrată și extinsă în forme din ce în ce mai elaborate și prolifice în explozia ulterioară a organismelor vii în timpul evoluției. Această capacitate intrinsecă a fost amplificată și ramificată în mii de moduri diferite. Este substratul molecular al cunoașterii noastre despre lume, inclusiv al simțului nostru de sine – sămânța conștiinței.

Nu înseamnă, trebuie să subliniez, că sunt același lucru. Nu cred că amoebele posedă conștiință mai mult decât posedă picioare sau plămâni. Conștiința, în special, ar putea fi o invenție relativ recentă, apărută la unele animale avansate printr-o conjuncție rară de trăsături, esențial *sui generis*, fără precursori semnificativi. Limbajul uman este un atribut care s-ar putea potrivi acestei descrieri, deoarece, în ciuda performanțelor impresionante ale cimpanzeilor, câinilor și papagalilor în recunoașterea cuvintelor, niciun alt animal nu poate comunica așa cum o facem noi. Ar fi inutil să căutăm un centru lingvistic primitiv în sistemul nervos al unei musculițe sau al unui nematod. Cu toate acestea, mă aștept să găsesc la aceste animale cunoașterea lumii și a locului lor în ea.

OPT - Transformare moleculară

Dacă capacitatea de reacție la mediul înconjurător este o caracteristică esențială a tuturor formelor de viață, atunci, în mod logic, ar fi trebuit să apară odată cu primele organisme. Există multe dezbateri cu privire la originile vieții. Chiar și locația este incertă, unii oameni de știință renumiți sugerând chiar că ar fi putut apărea nu pe Pământ, ci în altă parte a sistemului solar, sau mai departe. Secvența exactă a evenimentelor chimice care au dus la crearea primei entități capabile de autoreplicare s-ar putea să nu fie cunoscută niciodată, deoarece nu au rămas relicve. Dar, din cunoștințele noastre despre organismele actuale, este cu siguranță posibil să facem presupuneri fundamentate despre etapele importante pe care le-a parcurs. Ar putea acestea să traseze originile autocunoașterii?

Punctul de plecare tradițional este un amestec de molecule organice simple. În experimentele clasice efectuate la Universitatea din Chicago în 1953, Stanley Miller și Harold Urey au trecut descărcări electrice printr-un balon de sticlă care conținea metan gazos, amoniac, hidrogen și apă. După o săptămână, au descoperit atomi de carbon din metan încorporați în molecule organice simple, inclusiv aminoacizi. Experimente similare au revelat ulterior că majoritatea micilor blocuri moleculare constitutive ale vieții ar putea fi produse în condiții asemănătoare (oarecum) cu cele de pe Pământul în răcire. Acestea includ lipide similare cu cele din membranele celulare, zaharuri utilizate de celulele actuale pentru producerea de energie, aminoacizi precum cei din proteine și bazele nucleotidice care formează elementele constitutive ale ADN-ului și ARN-ului. Aceste procese sunt adesea extrem de lente în laborator, dar acest lucru pare irelevant având în vedere că Pământul a avut la dispoziție milioane de ani. Mai mult, în această etapă nu existau bacterii sau alte organisme care să consume moleculele produse — nimic nu împiedica acumularea de substanțe chimice organice în concentrații ridicate.

Substanțele simple, precum aminoacizii și nucleotidele, pot reacționa spontan pentru a forma molecule mari, asemănătoare lanțurilor (polimeri). Douăzeci de tipuri de aminoacizi se unesc pentru a forma proteine; patru tipuri de baze se unesc pentru a forma ARN și ADN. Biologii speculează de ce acest set particular de douăzeci de aminoacizi și patru nucleotide a fost ales din sute de molecule similare din punct de vedere chimic; s-ar putea să nu aflăm niciodată răspunsul real. Dar faptul că acestea se regăsesc în toate formele de viață existente dovedește originea lor comună.

Dintre toate moleculele complexe găsite în celulele vii, acidul ribonucleic, ARN, a fost probabil cel mai important pentru originile vieții. ARN-ul este un polimer liniar format din lanțuri de baze nucleotidice. În anii 1950 s-a descoperit că este o copie moleculară a regiunilor ADN-ului — un intermediar esențial care transportă secvența unei gene către mecanismul de sinteză a proteinelor. Dar, odată cu trecerea timpului, numărul și varietatea funcțiilor moleculelor de ARN din celule au crescut. Moleculele de ARN se pot plia în moduri distincte și pot furniza cadre pentru structurile din celulă, uneori acoperite cu proteine, precum carnea pe oase. Moleculele de ARN pot acționa ca enzime și pot accelera reacțiile; ele pot adopta diferite forme moleculare, precum proteinele *alosterice*, și împărtășesc multe dintre proprietățile lor computaționale. A fost descoperită o lume de molecule mici de ARN care reduc la tăcere sau modulează expresia genelor, în special la animalele superioare.

Unul dintre primii care a înțeles rolul esențial al ARN-ului în originile vieții a fost fondatorul biologiei moleculare, Francis Crick. În prefața unui volum dedicat lumii ARN-ului, James Watson, care împreună cu Crick a descoperit structura ADN-ului în 1953, povestește: ”Venise momentul să ne întrebăm cum a început fluxul de informații ADN —> ARN —> proteine. Aici, Francis era din nou cu mult înaintea vremii sale. În 1968, el susținea că ARN-ul trebuie să fi fost prima moleculă genetică, sugerând în plus că ARN-ul, pe lângă rolul său de matriță, ar putea acționa și ca enzimă și, astfel, să-și catalizeze propria replicare”. Implicațiile complete ale acestei idei nu au devenit însă evidente decât mult mai târziu.

Termenul „lumea ARN” a fost folosit pentru prima dată într-o scrisoare adresată revistei *Nature* în 1986 de către biologul molecular Walter Gilbert de la Harvard. El a observat că, dacă ar fi existat populații mari de molecule de ARN capabile să se auto-reproducă, acestea ar fi fost supuse

evoluției. Modificările secvențelor moleculelor de ARN, cauzate de erori de copiere (mutații) și, probabil, de schimburi în bloc de fragmente de polimer ARN, ar fi dus la apariția de noi molecule cu proprietăți necunoscute până atunci. Selecția naturală, sugera el, ar fi acționat ca o sită pentru a filtra variantele care nu puteau concura. Cele care au supraviețuit ar fi fost îmbunătățite progresiv, cu un repertoriu din ce în ce mai larg de activități enzimatice. În cele din urmă, moleculele de ARN ar fi început să sintetizeze proteine din rezerva de aminoacizi ușor disponibili. Datorită chimiei lor mai bogate (bazată pe douăzeci de aminoacizi asortați, în loc de patru baze nucleotidice destul de similare), proteinele sunt enzime mai bune decât omoloagele lor ARN. Mai târziu, celulele ar „inventa" molecula ADN, strâns legată de ARN, și ar folosi-o ca depozit pe termen lung al informațiilor ereditare. ARN-ul ar fi atunci relegat la rolul de intermediar, transportând informații de la ADN la proteine.

La baza noțiunii de lume a ARN-ului se află o regulă chimică uimitor de simplă. Cunoscută sub numele de împerechere de baze, această regulă stipulează că fiecare bază de ARN sau ADN se leagă preferențial de una dintre celelalte baze. Deoarece există patru baze, aceasta se reduce la doar două interacțiuni. Pentru ARN, cele patru baze sunt U (uracil), C (citozină), G (guanină) și A (adenină), iar cele două perechi sunt A plus U și G plus C. Pentru ADN, baza T (timină) înlocuiește U, astfel încât cele patru baze sunt T, C, G și A, iar cele două perechi sunt G/C și A/T. Aceste perechi simple stau la baza vieții pe Pământ și constituie fundamentul moștenirii genetice și al evoluției. De asemenea, din punctul nostru de vedere actual, ele oferă un indiciu crucial asupra diferenței esențiale dintre moleculele biologice și cele create prin procese nevii.

Prima consecință a împerecherii bazelor este că două molecule de ARN sau ADN se vor împerechea selectiv, sau se vor hibridiza, dacă secvențele lor de baze se potrivesc. Adică, dacă ne imaginăm că ne deplasăm de-a lungul unei molecule, fiecare bază dintr-un catenar se va împerechea cu baza din celălalt catenar. Dacă această condiție există, atunci toate perechile de baze vor contribui la puterea interacțiunii, iar cele două catenare moleculare se vor menține împreună, ca într-un fermoar de îmbrăcăminte. Hibridizarea este o proprietate fundamentală exploatată de biologii moleculari pentru a selecta și manipula moleculele de ADN. Este importantă și în multe evenimente din celule, cum ar fi atunci când cromozomii se unesc și schimbă porțiuni de ADN.

A doua consecință a împerecherii bazelor este că permite unei molecule de ARN sau ADN să dirijeze sinteza unei a doua molecule, practic să facă o copie a ei însăși. Să presupunem că aveți un amestec de baze nucleotidice libere U, C, G și A, care plutesc liber în soluție. Să presupunem, de asemenea, că există o enzimă adecvată pentru a lega aceste baze între ele pentru a forma o moleculă de ARN. Acum, fără nimic care să ghideze reacția, se va forma pur și simplu un amestec aleatoriu de molecule. Se vor forma lanțuri precum GGAUCGG și AGAAAUCCCAA și așa mai departe, cu lungimi diferite și fără o ordine anume. Dacă, însă, adăugați la amestec și lanțuri de ARN cu o anumită secvență, să zicem AGGGUGGGAGGGUGGG, atunci acestea pot ghida sinteza. În condiții potrivite, polimerul adăugat va acționa ca un șablon care dirijează secvența bazelor nou adăugate, astfel încât să facă o copie a sa.

Detaliile sunt oarecum complicate, deoarece fiecare șablon nu direcționează o copie exactă a sa, ci o copie complementară, una care formează perechi de baze de-a lungul lungimii sale. Primul produs este o pereche de lanțuri hibridizate între ele. Dar ambele lanțuri conțin exact aceeași informație. Separați-le și fiecare poate acționa ca un șablon și poate direcționa alte lanțuri. În acest fel, secvența originală AGGGUGGGAGGGUGGG se va multiplica și se va răspândi prin amestecul de baze.

Așa cum Watson și Crick au realizat în 1953, capacitatea ADN-ului de a genera lanțuri de secvențe complementare explică modul în care informația ereditară este transmisă de la un organism la descendenții săi. ADN-ul unei celule este în mod natural dublu catenar, constând din două lanțuri întrețesute de secvențe complementare. Pe măsură ce o celulă se divide, o mașinărie proteică se deplasează de-a lungul ADN-ului, separând lanțurile sale și realizând o copie complementară a fiecăruia, în modul descris mai sus. În urma mașinii de copiat, fiecare catenă nou formată se pliază înapoi și se hibridizează cu una dintre cele două catene mai vechi. În acest fel, se

creează două molecule de ADN cu două catene, fiecare cu aceleaşi secvenţe de perechi de baze. Aceste două molecule, fiecare purtând aceeaşi informaţie genetică, se deplasează către celule fiice diferite după divizare.

Situaţia pentru ARN este mai puţin evidentă, deoarece acest polimer mai flexibil nu este întotdeauna cu două catene. Cu toate acestea, moleculele de ARN se pot replica şi se replică în celulele vii. Ele fac acest lucru şi în eprubete, atunci când sunt alimentate cu enzimele corecte. În mod similar, se crede că sistemele de molecule de ARN care se autocopiază s-au stabilit pe Pământ în timpul originilor vieţii. Primele molecule de ARN s-ar fi putut forma în mai multe moduri — de exemplu, prin încălzirea compuşilor organici uscaţi sau prin activitatea catalitică a concentraţiilor ridicate de polifosfaţi anorganici. Acestea ar fi format iniţial polimeri de lungime variabilă şi secvenţă aleatorie, adică baza nucleotidică adăugată în orice punct ar fi fost determinată în mare măsură de întâmplare. Cu toate acestea, odată ce au fost create lungimi scurte de ARN, acestea ar fi putut fi copiate, utilizate ca şabloane pentru a dirija sinteza altor molecule similare. Alte molecule de ARN, care acţionează ca enzime în modul descris pe scurt, ar fi fost cu siguranţă un factor.

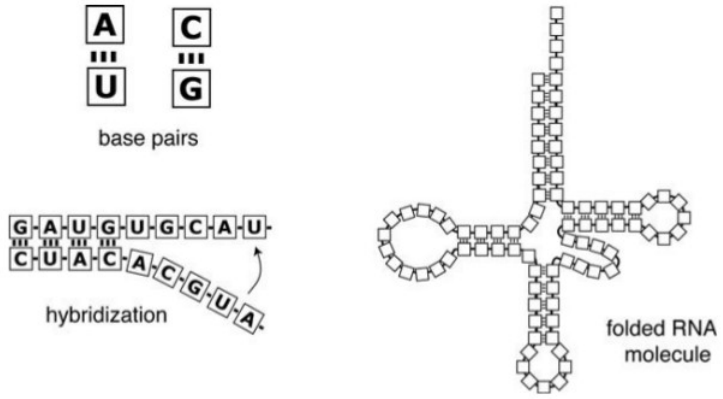


Fig. 8.1. Împerecherea bazelor în ARN. Bazele nucleotidice A şi U se recunosc reciproc formând legături chimice slabe, la fel ca C şi G. Lanţurile de baze se leagă preferenţial între ele dacă toate bazele pot forma perechi — un proces numit hibridizare ARN. Multe molecule de ARN se pliază în forme complicate datorită împerecherii bazelor între diferite părţi ale lanţurilor lor lungi.

Împerecherea bazelor nu este doar modul în care moleculele de ARN (şi ADN) îşi fac copii. Ea explică şi modul în care un sistem de molecule poate suferi un proces foarte asemănător evoluţiei naturale. Ştim acest lucru datorită experimentelor de laborator care utilizează ARN polimeraza, enzima care catalizează replicarea moleculelor de ARN. Câteva molecule dintr-un anumit ARN, plasate într-o baie cu nucleotide şi ARN polimerază, vor produce, la fel ca o pereche de iepuri care se împerechează într-un câmp de morcovi, un milion de descendenţi. Majoritatea acestor noi molecule de ARN vor fi identice cu cele originale, astfel încât, dacă se prelevează o probă proaspătă şi se repetă procesul, se va întâmpla exact acelaşi lucru. Cu toate acestea, populaţia nou formată nu este niciodată exact aceeaşi ca înainte. Există întotdeauna mici modificări în secvenţă — o bază greşită inserată ici-colo, sau poate o bază lipsă sau una în plus.

Frecvenţa acestor erori (cunoscute, în alte contexte, sub numele de mutaţii) poate fi crescută experimental. După o serie de paşi, moleculele de ARN încep să devieze în secvenţă, şi aici apar diferenţele în rata de replicare. Unele secvenţe se vor replica mai repede sau mai precis decât altele. Un factor este lungimea moleculei: în limite, moleculele de ARN mai scurte vor fi copiate mai repede, astfel încât vor fi produse mai multe dintre ele. Sau ar putea fi faptul că unele ARN-uri se pliază atât de strâns încât ARN polimeraza are dificultăţi în a le copia. Un alt truc folosit de cercetători este introducerea unei a doua enzime în amestecul de replicare, una care degradează ARN-ul la nucleotidele sale constitutive. Orice molecule de ARN care pot rezista degradării enzimatice sunt apoi selectate şi, în cele din urmă, întreaga populaţie devine rezistentă la enzima degradantă.

Menționarea plierii ARN-ului ne aduce la a patra și ultima consecință a împerecherii bazelor. Moleculele de ARN nu sunt doar șiruri de simboluri, precum codurile de bare, care transportă informații și nimic altceva. Ele au proprietăți chimice care le influențează funcționarea. Secvența bazelor nucleotidice ale unei molecule de ARN nu specifică doar informațiile pe care le transportă. Ea determină și proprietățile fizice relevante ale acesteia, în special modul în care se pliază în soluție. Motivul nu este greu de înțeles când ne dăm seama că împerecherea bazelor funcționează nu numai între molecule diferite, ci și în cadrul unei singure molecule. De exemplu, să presupunem că o moleculă de ARN are secvența AAAA într-o regiune și UUUU în altă regiune. Mișcarea continuă generată de energia termică va determina molecula lungă să se flexeze și să se îndoaie și, întâmplător, să aducă cele două regiuni împreună. Acolo se vor lipi, ținute împreună de perechi de baze complementare: fiecare A se va lega de un U. Dacă secvența ARN are mai multe regiuni lipicioase de acest fel, acestea vor acționa ca *suturi* sau capse care țin împreună diferite părți. Molecula de ARN se va plia înapoi pe ea însăși în bucle, formând o structură mai compactă și potențial mai complicată. Prin urmare, molecula de ARN va adopta o formă distinctivă, determinată de secvența nucleotidelor sale.

În 1989, Premiul Nobel pentru chimie a fost acordat lui Sidney Altman și Thomas Cech. Aceștia au descoperit că anumite tipuri de molecule de ARN naturale se excizează spontan — se taie singure — din molecule de ARN mai lungi. Adică, ele catalizează fisiunea legăturilor dintre nucleotide specifice fără a fi nevoie de o proteină. Această descoperire nouă a dat startul unei căutări a ARN-urilor catalitice cu alte funcții. În câțiva ani, au fost identificate alte ARN-uri care se auto-tăie sau se auto-splică, care fac tăieturi simple în moleculele de ARN și reunesc capetele tăiate. Unele dintre aceste „ribozime” catalitic active apar, de exemplu, în ribozomi – particule mari construite din molecule de proteine și ARN care sunt utilizate pentru a produce noi molecule de proteine. Ribozomii se deplasează de-a lungul unei molecule de ARN mesager, ca o mașină de cusut, cosând aminoacizi într-un lanț polipeptidic de lungime crescândă. Timp de mulți ani, s-a crezut că proteinele îndeplinesc toate etapele importante ale acestei mașini miniaturale. Moleculele de ARN erau considerate pur și simplu ca o structură pasivă. Dimpotrivă: acum știm că locul catalitic real pentru multe dintre aceste reacții este ARN-ul.

Susținătorii lumii ARN sunt încântați de aceste rezultate. Dacă moleculele de ARN se pot tăia și îmbina între ele, atunci, sugerează ei, nu există niciun motiv pentru care nu ar putea cataliza propria replicare. Într-adevăr, catalizatori ARN care leagă perechi de molecule au fost creați în condiții de laborator. Au fost create *ribozime* care pot interacționa cu aminoacizi sau cu lipide. Au existat și efecte secundare tehnologice. Companiile de biotehnologie investesc acum masiv în producția la scară largă de *ribozime*, folosind tehnici care, într-un sens grosier, imită evoluția naturală. Pornind de la colecții uriașe de molecule de ARN diferite, acestea sunt supuse unor runde repetate de selecție, creșteri numerice și modificări (mutații artificiale) până când populația îndeplinește în cele din urmă anumite criterii.

„Nimic în biologie nu are sens”, scria celebrul genetician Theodosius Dobzhansky, ”decât în lumina evoluției”. Și de aceea *ribozimele* sunt atât de importante. Fiecare moleculă de ARN, după cum vedem, posedă două caracteristici vitale. Una este informația, codificată în secvența sa de nucleotide și transmisă prin replicare. Cealaltă este funcția biologică, determinată de structura sa pliată unică. Aceste caracteristici sunt cele două ingrediente esențiale pentru evoluție. Într-o populație replicantă de molecule de ARN, anumite specii vor fi copiate mai repede sau mai eficient și, prin urmare, vor fi selectate. Modificările spontane ale secvenței nucleotidice vor altera pliurile moleculare și, prin urmare, vor influența funcția moleculară, fie în replicare, fie în anumite activități catalitice. Se consideră că o secvență de evenimente foarte similară stă la baza evoluției organismelor vii actuale, cu excepția faptului că aceasta implică o constelație de molecule de multe tipuri. Secvența de nucleotide a unei molecule de ARN este analogă cu informația ereditară, sau genotipul, unui organism — este echivalentă cu codul care este transportat, în organismele actuale, de ADN. Pe de altă parte, structura tridimensională pliată a unei molecule de ARN este analogă cu

fenotipul — proprietățile fizice și biochimice ale unui organism. Fenotipul unei plante sau al unui animal este o caracteristică colectivă a multor molecule diferite, dar depinde mai ales de proteine.

Explicațiile speculative privind evoluția sistemelor de molecule de ARN se lovesc în cele din urmă de o barieră conceptuală. Problema este următoarea. Ne putem imagina că, prin procesul de mutație, un tip de moleculă de ARN ar putea găsi o modalitate mai bună de a se reproduce. Dar dacă această moleculă este pur și simplu eliberată într-o mare uniformă de alte molecule de ARN, atunci ea va împărtăși descoperirea sa. Moleculele de ARN cu secvențe care nu au proprietăți speciale vor fi transportate ca niște paraziți sociali, beneficiind de munca grea a altora.

Argumente similare sunt valabile, cu și mai multă forță, atunci când seturi de molecule lucrează împreună într-un mod cooperativ. Să presupunem că, în supa voastră în evoluție, ați avea o duzină de specii de molecule de ARN care au descoperit cum să coopereze pentru a cataliza formarea bazelor nucleotidice, materia primă necesară pentru a produce ARN. Fără o formă de segregare, aceste indivizi talentați s-ar separa și și-ar pierde abilitățile de cooperare. Mai rău: orice materie primă pe care ar produce-o s-ar difuza liber în populație și ar furniza hrană pentru toate celelalte molecule de ARN, inclusiv pentru concurenții lor.

Din punctul de vedere al evoluției, acesta este exact ceea ce nu ne dorim. Selecția naturală funcționează deoarece organismele mai bune la producerea de descendenți se multiplică în detrimentul rudelor lor apropiate. Deci, populația noastră de molecule de ARN are nevoie de ceva echivalent cu un organism – o modalitate de a împărți seturi sau cohorte de molecule. Cohortele trebuie să fie suficient de izolate și distincte încât să poată păstra pentru ele, în mod egoist, orice îmbunătățiri pe care le realizează.

Ceea ce ne aduce la membrane. Toate celulele actuale sunt învelite în straturi subțiri de lipide și proteine. Aceste membrane separă moleculele responsabile de replicarea celulei (precum și de creșterea acesteia, producția de energie etc.) de tot ceea ce se află în exterior, inclusiv de alte celule. Utilitatea acestei dispuneri este incontestabil puternică. Pare inevitabil ca, la un moment dat în lumea ARN-ului, sistemele de molecule replicante să fi fost închise în recipiente sferice compuse în mare parte din lipide.

Deși la prima vedere aceasta pare o sarcină aproape imposibilă, există modalități prin care s-ar fi putut întâmpla. Moleculele de lipide au cozi lungi și uleioase formate din hidrocarburi și un grup cap solubil în apă. Datorită acestei chimii distinctive, lipidele formează spontan foi subțiri destul de similare cu cele din membranele celulare — tot ce trebuie să faceți este să agitați o picătură de lipide cu apă. Foile lipidice sunt construite ca niște sandvișuri moleculare, cu cozi de hidrocarburi în interior și grupuri hidrofile în exterior. Mai mult, ele tind să se plieze pe ele însele în structuri închise, de obicei vezicule sferice sau tubulare. Ionii sau moleculele solubile din soluție în momentul formării veziculei rămân în mod natural captive în interiorul acesteia și izolate de mediul înconjurător.

Deci, pare posibil ca o populație de molecule de ARN replicante, împreună cu alte molecule organice, să fi fost înconjurate la un moment dat în trecutul îndepărtat de vezicule lipidice. Putem doar specula cum s-ar fi putut întâmpla acest lucru. Ar fi putut fi de ajutor dacă unele dintre reacții ar fi avut loc pe suprafețe, mai degrabă decât în soluție. Anumite tipuri de minerale au proprietăți catalitice interesante datorită matricilor de sarcini negative de pe suprafața lor. Se știe că micile particule de *montmorilonit*, un component silicat comun al argilei, leagă atât moleculele de ARN, cât și lipidele. Acestea nu numai că pot favoriza formarea de molecule mici de ARN, dar pot genera și vezicule lipidice cu ARN închis în ele. Adăugarea de molecule lipidice proaspete permite veziculelor să crească — ele se pot chiar divide fără diluarea conținutului lor dacă sunt forțate fizic să treacă prin pori mici. Este încă departe de a fi o celulă, dar poate fi un început.

Un scenariu plauzibil ar începe cu generarea de vezicule lipidice care înconjoară seturi de molecule de ARN. Acestea din urmă ar trebui să fie capabile nu numai să se replice, ci și să promoveze incorporarea de molecule lipidice suplimentare. Pe măsură ce veziculele cresc, ele devin mai fragile, predispuse la rupere dacă mediul înconjurător este zguduit sau agitat. Veziculele mai mici create în acest mod ar putea crește și fragmenta în mod repetat, imitând în mod rudimentar

diviziunea celulară. Orice veziculă care ar reuși să realizeze acest lucru, oricât de lent și imperfect, ar avea un avantaj insurmontabil față de toate vecinele sale. Ar fi gata să cucerească lumea – literalmente.

Ar trebui depășite multe alte obstacole înainte ca un astfel de sistem primordial să poată da naștere la ceea ce am recunoaște ca fiind o celulă adevărată – completă cu ADN, proteine și membrane. Sinteza proteinelor este o provocare majoră, deoarece necesită transferul de informații între secvențele de baze nucleotidice (în ARN) și secvențele de aminoacizi (în proteine). Alte tranziții din evoluția timpurie trebuie să fi inclus apariția ADN-ului ca principal mijloc de stocare a informațiilor ereditare, dobândirea structurilor proteice filamentoase și (pentru celulele eucariote) dezvoltarea membranelor interne și a organitelor. Suntem încă departe de a înțelege cum au avut loc aceste evenimente, deși există multe ipoteze plauzibile.

Imaginați-vă planeta Pământ acum trei miliarde și jumătate de ani. Un teren plat și monoton, presărat cu bălți de apă de forme neregulate, se întinde până la orizont. Norii grei, plini de ploaie, se adună deasupra capului; întunericul este întrerupt ici și colo de raze de lumină. Bălțile îndepărtate strălucesc ca peștii argintii pe fundalul maro și gri. Ca tundra din zilele noastre, dar caldă, umedă și amenințătoare: fulgerele strălucesc, pământul se cutremură sub picioare. Nu există oxigen sau semne evidente de locuire. Dar acum priviți cu atenție marginea acestui iaz. Vedeți marginea uleioasă? Apa de aici pare opacă și tulbure... cu excepția faptului că această „tulburare” este viață primitivă. Aici se află nenumărate protocelule, lipite de substratul stâncos sau agitându-se încet în apa călduță. Aceste pachete chimice încapsulate în membrane au trecut examenul de calificare al evoluției: pot crește și se pot multiplica; se pot divide. Doar că o fac încet și imperfect, este adevărat. Le ia săptămâni întregi să realizeze ceea ce o bacterie *E. coli* face astăzi în douăzeci de minute. Diviziunea lor generează erori dezastruoase. Uitați-vă: aici sunt celule pitice, celule gigantice, celule deformate de negi și protuberanțe: un spectacol ciudat!

Dar aceste celule au ceea ce le trebuie pentru a supraviețui. Fiecare săculeț mic conține un sistem complet și funcțional de molecule capabile să se auto-reproducă. Moleculele de ADN se multiplică și porțiuni din ele sunt copiate în ARN; lanțurile de aminoacizi sunt legate în secvențe specificate de ARN. Unele proteine primitive funcționează ca pompe pentru a absorbi nutrienții; altele acționează ca enzime pentru a cataliza descompunerea zaharurilor (fără a utiliza oxigen, deocamdată); altele produc energie chimică sub formă de ATP bogat în fosfat. Folosind această energie stocată, protocelulele determină alte reacții, inclusiv producerea de molecule noi și din ce în ce mai mari.

Și deja concurează. Aici, în acest iaz, se duce o luptă acerbă pentru supraviețuire. Foametea, ciuma și războiul bântuie deja Pământul, la scară microscopică. Rezervele de materie organică sunt epuizate; celulele se luptă pentru hrană. Apar forme variante de viață și se luptă să ajungă în vârful piramidei, bucurându-se de o scurtă supremație înainte de a fi detronate la rândul lor. Unele celule se specializează în recoltarea proviziilor rare, fiind mai capabile să utilizeze ceea ce există. Alte celule învață trucul de a pluti sau de a se târî către noi locații mai favorabile creșterii. Alte celule învață arta războiului – cum să ucidă și să canibalizeze. Val după val de aspiranți apar și sunt testați pe aceleași câmpuri de luptă. Majoritatea acestor războinici miniaturali pier și nu lasă nici o urmă; câțiva supraviețuiesc suficient de mult pentru a lăsa o moștenire genetică.

Să presupunem că am putea călători înapoi în timp și am selecta o celulă primordială, un strămoș al bacteriilor actuale. Acum, să ne imaginăm că urmărim istoria acestei celule și a descendenților ei ca pe un film *time-lapse*, accelerat astfel încât un milion de ani să treacă într-un minut. Ce am vedea? În acest interval de timp accelerat, diviziunile celulare trec într-o clipire, într-o microsecundă. Celula din centrul vederii noastre pare să strălucească pe măsură ce crește și se divide în mod repetat, crește și se divide. La fiecare diviziune, desigur, se creează două celule fiice, astfel încât populații întregi ar putea apărea din celula noastră inițială. Dar în filmul nostru le ignorăm, concentrându-ne întotdeauna pe o singură linie genealogică. Schimbările în aprovizionarea cu hrană, epuizarea rezervelor, eliberarea de compuși noi de către organismele din jur, toate acestea

au loc brusc, în câteva secunde. Fluctuațiile de mediu au loc într-o clipă: schimbări diurne de temperatură, schimbări sezoniere mai lungi. Din când în când au loc evenimente catastrofale: uraganele distrug suprafața, vulcanii erup și soarele se întunecă. La fiecare schimbare a mediului, singura noastră celulă răspunde, reacționează, se schimbă. Cu fiecare nouă constrângere, ea devine mai bine echipată și mai sofisticată.

Și iată care este ideea: din perspectiva noastră limitată și comprimată în timp, pare că celula este avertizată în avans cu privire la fiecare schimbare, ca și cum ar anticipa fiecare situație de urgență și ar ști deja cum să o gestioneze. Dar aceasta este o iluzie, o consecință a metodei noastre de urmărire. Rețineți că urmărim doar o singură linie genealogică – una care nu numai că supraviețuiește în această generație, dar este și strămoșul unei linii de celule de succes. Ce se întâmplă de fapt este că celula suferă continuu modificări aleatorii ale ADN-ului său. Mutațiile, duplicările și rearanjările materialului său genetic îi modifică compoziția moleculară. Acestea îi schimbă forma, compoziția și ceea ce face. Ele îi afectează capacitatea de a colecta molecule alimentare, de a le digera, de a produce substanțe noi și de a concura cu alte celule. Mutațiile dăunătoare, de departe cele mai abundente, trec într-o clipită. Nu le vedem pentru că am ales să nu urmărim soarta fiicelor care mor.

Mutațiile ar fi fost mult mai frecvente în stadiile incipiente ale evoluției: mecanismul de copiere a moleculelor de ARN sau ADN era mai puțin eficient, cu mult mai multe erori în duplicare. Mai mult, eficiența reparării, esențială pentru supraviețuirea organismelor actuale, ar fi fost, de asemenea, rudimentară. Un alt proces care ar fi contribuit la schimbările rapide ale materialului genetic este schimbul în bloc de bucăți mari de material genetic între celule. Acest lucru poate avea loc prin simplul contact sau prin intermediul unui pachet independent de ARN sau ADN sub forma unui virus. Elemente genetice întregi s-ar putea răspândi într-o populație, introducând gene care poartă trăsături particulare: din nou, cele mai eficiente și cu propagare mai rapidă ar fi cele care prezintă supraviețuire pe termen lung.

În viețile noastre scurte, surprindem atât de puțin din vastitatea evoluției, încât speciile vii ni se par definite și imuabile. Dar, privind din perspectivă lungă și scurtă, vom vedea că plantele și animalele se transformă continuu — fierb de schimbare pe măsură ce noi gene și noi proteine sunt create continuu și apoi pierdute. Secvența liniară a perechilor de baze din ADN-ul lor se transformă continuu pe măsură ce noi baze apar și dispar, segmente dispar sau sunt duplicate, iar lungimile ADN-ului se mută în bloc în locuri noi. Toate aceste schimbări sunt declanșate (sau ni se par a fi declanșate din cauza ochelarilor noștri istorici) de evenimente externe. Schimbările climatice, apariția de noi toxine chimice în mediu, apariția de viruși noi – fiecare eveniment prezintă o nouă provocare și un nou set de presiuni selective. O serie de schimbări în ADN duce apoi la noi aranjamente de proteine și noi caracteristici fenotipice.

Nici mutația nu este singura sursă de variație. Capacitatea de adaptare la schimbările de mediu este mult prea importantă pentru a fi lăsată la latitudinea unui singur mecanism. Mutațiile pot fi materia primă a schimbării, dar (schimbând metafora în mijlocul discursului) mutațiile benefice sunt la fel de rare ca și dinții de găină. Este nevoie de multe generații înainte ca schimbările avantajoase în ADN să poată fi instalate în întreaga populație. Acest proces este mult prea lent pentru a face față numeroaselor fluctuații care apar în condiții naturale.

Nu este de mirare, așadar, că celulele au descoperit modalități mai rapide și mai flexibile de a-și schimba compoziția chimică. Strâns legate de mutații sunt duplicările, inversiunile și alte rearanjări ale ADN-ului care amestecă informația genetică. Procesele de acest fel pot crea, de asemenea, secvențe noi, dar efectul lor cel mai evident este acela de a combina genele și secvențele existente în moduri noi. O sursă omniprezentă a acestei amestecări în organismele superioare este reproducerea sexuală. Când două seturi de gene strâns legate sunt reunite în aceeași celulă, așa cum se întâmplă în timpul fertilizării unui ovul, se creează noi combinații de proprietăți. Cea mai importantă forță care determină acest mecanism, ne spun experții în evoluție, este războiul continuu împotriva paraziților. La fel ca Regina Roșie din *Alice în Țara Minunilor,* organismele trebuie să

alerge din ce în ce mai repede doar pentru a rămâne pe loc. Dar este, de asemenea, un motor al diversificării care duce la o extindere continuă a repertoriului unui organism.

O altă sursă de variație este *splicarea* ARN-ului. Un gen tipic într-un organism superior nu este, de fapt, o singură secvență contiguă de ADN, ci o serie de segmente separate. Înainte ca gena să poată fi utilizată pentru a produce proteine, diferitele segmente trebuie asamblate, ”*splicate*”, pentru a forma o singură moleculă lungă de ARN. Deși pare inutilă, se consideră că această procedură curioasă are avantaje semnificative în ceea ce privește flexibilitatea. De exemplu, în timpul evoluției, *splicarea* ARN permite asamblarea diferitelor părți ale unei proteine mari în combinații diferite. Părțile proteinelor care au o funcție distinctă, cum ar fi legarea de un receptor particular sau de membrana nucleară, pot fi construite ca niște piese Lego în structuri diferite. Din perspectiva noastră deformată de timp și transformată, segmentele de proteine sunt ca niște note individuale la pian, care sunt utilizate în mod repetat în multe acorduri diferite.

Splicingul genelor oferă, de asemenea, o sursă majoră de variație în cadrul unui singur animal. În acest caz, mecanismul de *splicing* al ARN-ului produce rezultate diferite în locuri diferite - creând o formă a proteinei în ficat, de exemplu, și alta în creier. Chiar și într-un singur țesut se pot găsi multe forme diferite. Multe dintre proteinele din mușchii mamiferelor, de exemplu, există într-un număr mare de variante. *Troponina T,* implicată în sensibilitatea la calciu a mușchilor, este produsă în peste optzeci de forme diferite, datorită *splicării* alternative a ARN-ului. Unele sunt caracteristice tipului de mușchi, altele se modifică în funcție de exerciții fizice și așa mai departe. Probabil că există la fel de multe combinații celulare diferite de *troponină T* cât există sortimente de whisky scoțian.

Sistemul nervos pare un furnicar de activitate de *splicare* a genelor. De exemplu, oamenii au doar trei gene pentru proteina *neurexină*, care se găsește pe suprafața celulelor nervoase. Dar *splicarea* ARN-ului produs din genele *neurexinei* creează mii de proteine ușor diferite. Acestea sunt produse în combinații distincte de diferite tipuri de celule nervoase. Gena pentru o altă proteină de pe suprafața celulelor nervoase în creștere, *Dscam*, are aproape o sută de segmente și poate genera treizeci și opt de mii de variante posibile. Există dovezi la muștele de fructe că această multitudine de molecule *Dscam* exercită o influență de control asupra conexiunilor dintre celulele nervoase. Dacă numărul de variante este redus experimental, atunci rezultă o perturbare majoră a circuitelor neuronale din sistemul nervos al muștei de fructe.

Vechiul dicton „o genă, o enzimă”, propus de oamenii de știință George Beadle și Edward Tatum de la Caltech în 1940, nu este în mod clar adevărat în detaliu. O genă poate produce mai mult de o proteină, uneori mult mai multe.

Descrierea noastră privind originile vieții este produsul imaginației. Trebuie să fie așa – nu putem să ne întoarcem în timp pentru a asista la evenimentele moleculare cruciale din parcursul evoluției. Tot ce putem face este să construim scenarii plauzibile pentru ceea ce s-ar fi putut întâmpla, pe baza proceselor pe care știm că ele au loc în prezent. Și, din fericire pentru povestea noastră, există o demonstrație vie a transformării moleculare în organismele actuale. Ea poate fi găsită în sistemul imunitar al oamenilor și al altor mamifere.

Trăim într-o lume a bacteriilor, ciupercilor, virusurilor și paraziților, toate dornice să ne invadeze carnea bogată în nutrienți, și am fi morți dacă nu ar fi sistemul nostru imunitar. Acest sistem al organismului, format din celule albe din sânge care interacționează, are o capacitate cu adevărat uimitoare de a recunoaște și distruge agenții patogeni. Importanța sa pentru sănătate se vede atunci când este dezactivat, cum ar fi în stadiile terminale ale HIV/SIDA, sau când se întoarce, în mod necorespunzător și agresiv, împotriva proprietarului său, în boli precum artrita reumatoidă sau scleroza multiplă.

Sistemul imunitar este unul dintre cele mai complexe sisteme celulare cunoscute și depinde de proliferarea și interacțiunile mai multor tipuri de celule albe din sânge — limfocite, neutrofile, macrofage și așa mai departe. Limfocitele în sine sunt produse într-o multitudine de forme diferite (probabil 100.000 de tipuri). Fiecare este specializat să recunoască, în sensul de a se lega în mod specific, o anumită moleculă mică sau o parte dintr-o moleculă mare. Un limfocit care întâlnește un

microorganism invadator sau o moleculă pe care o recunoaşte ca fiind străină – numită antigen – începe să se multiplice furios. Descendenţii săi recrutează alte celule albe, iar întreaga armată lansează apoi un atac coordonat asupra organismului invadator, ca un roi de albine furioase. Celulele ţintă sunt ucise – literalmente mâncate – de celulele albe din sânge. Într-un alt ecou îndepărtat al strămoşilor noştri, celulele albe din sânge numite macrofage înghit resturile celulare şi chiar celule întregi, cum ar fi bacteriile, la fel ca în alimentaţia *amoebelor.*

Când un limfocit recunoaşte o moleculă străină, nu se limitează doar la a se divide. Armele de apărare nu sunt doar amplificate, ci şi îmbunătăţite şi făcute mai letale. Pe măsură ce se divid în prezenţa unui antigen, limfocitele rafinează continuu moleculele responsabile de legare, astfel încât acestea să se lege mai strâns. În cele din urmă, produsele acestei multiplicări selective se maturizează în celule care eliberează proteine, anticorpi, în fluxul sanguin. Anticorpii se lipesc atât de strâns de antigenul lor încât îl fac inofensiv şi declanşează distrugerea acestuia. Cohortele speciale de celule mature creează, de asemenea, un rezervor imunologic sau o memorie, păstrată în organism, pregătită să răspundă la o a doua infecţie cu acelaşi organism.

La fel ca anticorpii, secretaţi sub formă solubilă în fluxul sanguin, alte proteine strâns legate sunt transportate pe suprafaţa limfocitelor, ataşate de membranele acestora. Întreaga familie de proteine, denumită imunoglobuline, are o capacitate de neegalat de a recunoaşte antigenii străini. Aceasta formează baza moleculară a capacităţii organismului de a distinge între sine şi non-sine — moleculele indigene de invadatorii străini. Capacitatea discriminatorie a imunoglobulinelor depinde de legarea moleculară şi utilizează principiile cunoscute ale potrivirii complementare a formelor şi ale legării slabe. Imunoglobulinele sunt însă unice prin varietatea enormă de forme uşor diferite pe care le adoptă şi prin numărul imens de alte molecule pe care le pot recunoaşte în mod colectiv.

Domeniul imunologiei este unul dintre cele mai complicate din biologie, plin de denumiri speciale pentru o multitudine de tipuri speciale de celule şi molecule. Pentru a simplifica lucrurile, mă voi concentra aici doar asupra anticorpilor solubili. În termeni moleculari, aceştia sunt proteine în formă de **Y** cu două situsuri identice de legare a antigenului, unul la vârful fiecărui braţ. Caracterul lor binar este important, deoarece le permite să acţioneze ca legături moleculare încrucişate. Ele se leagă strâns de toxine solubile, cum ar fi cele produse de bacterii, creând particule mici care sunt recunoscute şi înghiţite de macrofage. În mod similar, anticorpii acoperă întreaga suprafaţă a bacteriilor invadatoare, nu numai că le fac inofensive, ci le şi marchează pentru a atrage atenţia macrofagelor.

Anticorpii individuali sunt foarte specifici şi se leagă strâns de unul sau poate de câţiva antigeni diferiţi. De aceea, dacă dobândim imunitate la o boală, cum ar fi oreionul, nu devenim automat rezistenţi la o altă boală, cum ar fi difteria. Cercetătorii din laboratoare produc în mod obişnuit anticorpi prin injectarea de substanţe de interes în şoareci sau iepuri. Bacteriile şi produsele lor sunt deosebit de eficiente. Dar, cu perseverenţă şi îndemânare, practic orice substanţă poate provoca anticorpi specifici, cu condiţia să nu fie deja prezentă în organism. Acest lucru se aplică chiar şi substanţelor chimice noi, cu care niciun iepure nu a intrat în contact în trecut. Prin urmare, este clar că nu avem de-a face aici cu o memorie rasială a unei întâlniri anterioare. Mai degrabă, se pare că evoluţia a învăţat cum să creeze proteine versatile care, într-un anumit sens, îşi modelează forma în funcţie de orice moleculă străină. Numărul de anticorpi specifici diferiţi pe care o persoană îi poate produce este astronomic. Unele estimări îl situează la aproximativ zece milioane de trilioane.

Aici apare o problemă. Cum poate organismul nostru să producă un număr practic nelimitat de anticorpi diferiţi, când ADN-ul nostru conţine puţin peste douăzeci şi cinci de mii de gene? Răspunsul este că genele care codifică anticorpii suferă modificări unice – o transformare moleculară, dacă vreţi – pe măsură ce limfocitele se divid şi se maturizează în organism. De fapt, ceea ce moştenim de la părinţii noştri nu sunt gene de anticorpi ca atare, ci familii de segmente genetice. Fiecare familie de segmente codifică versiuni alternative ale părţilor moleculelor de anticorpi, distribuite de-a lungul ADN-ului ca un mozaic liniar. Înainte ca un anticorp să poată fi produs, segmentele trebuie tăiate, rearanjate şi recombinate, un proces care are loc numai în limfocitele în dezvoltare. Nu numai că diferite segmente sunt tăiate şi asamblate în combinaţii

aleatorii, dar însăşi îmbinarea generează o diversitate suplimentară prin introducerea de modificări aleatorii în ADN.

Primele molecule de anticorpi sunt produse în organism în mod speculativ, ca să zicem aşa: multe dintre ele nu au întâlnit încă (şi s-ar putea să nu întâlnească niciodată) un antigen corespunzător. Motivul acestei strategii este că paraziţii şi alte organisme invadatoare îşi schimbă permanent suprafeţele moleculare, în încercarea de a pătrunde în organism. Dar prima întâlnire semnificativă între unul dintre aceste limfocite speculative şi un antigen străin declanşează alarma. Acum, sistemul imunitar ştie că este atacat şi începe să-şi organizeze apărarea.

Orice limfocit care poartă un anticorp care, printr-o întâmplare fericită, recunoaşte elementul străin este stimulat să se dividă. Pe măsură ce această familie de celule creşte, anticorpii pe care îi produc sunt, într-un anumit sens, modelaţi în funcţie de antigenul invadator. Acest lucru nu se întâmplă prin interacţiunea directă a antigenului cu ADN-ul, ci printr-un fel de selecţie naturală în miniatură. Un mecanism special din limfocite introduce mutaţii unice, schimbând o bază cu alta în regiuni selectate ale genei anticorpului. Substituţiile au loc la o rată de aproximativ o mutaţie pe genă anticorp pe diviziune celulară; aceasta este de peste un milion de ori mai mare decât rata obişnuită de mutaţie pentru o genă. Orice celule care, prin acest proces aleatoriu, ajung să producă anticorpi care se leagă mai strâns de antigen sunt încurajate să se dividă rapid. Ele se multiplică în detrimentul limfocitelor surori. O parte din această nouă populaţie devine celule secretoare de anticorpi în sânge. Altele devin celule de memorie cu durată lungă de viaţă, care pot răspunde rapid şi puternic la orice întâlniri viitoare cu acelaşi organism invadator.

Sistemul imunitar ne arată că organismele vii pot amesteca moleculele lor gigantice ca jucătorii de cărţi. Răspunzând la o infecţie, ele îşi rearanjează ADN-ul în câteva zile sau chiar ore, combinând segmente genetice în combinaţii noi. Folosind trucuri, ele concentrează schimbările aleatorii în anumite regiuni ale genomului la o rată de un milion de ori mai mare decât cea normală, supunând celulele lor unei expulzări cathartice a secvenţelor nepotrivite. O altă sursă de variaţie este furnizată de *splicarea* alternativă a ARN-ului. În acest mecanism, diferite fragmente de ARN sunt asamblate în combinaţii diferite. Acest lucru permite ADN-ului unei singure gene să dirijeze sinteza multor proteine diferite în momente diferite sau în ţesuturi diferite, cum ar fi neurexinele şi troponinele cerebrale menţionate mai sus.

O altă modalitate de a modifica secvenţa de aminoacizi a unei proteine este prin editarea ARN-ului. În acest proces curios, enzimele modifică bazele nucleotidice individuale din ARN, ducând la înlocuiri specifice de aminoacizi. O proteină a calmarului de adâncime poate fi modificată în treisprezece locuri distincte. Această proteină acţionează ca un canal în membrana celulară a fibrei nervoase gigantice care mediază reflexul de fugă al animalului. Canalul permite ionilor de potasiu (atomi cu sarcină pozitivă) să treacă în celulă, iar editarea produce modificări subtile în proprietăţile sale. Unele modificări ale aminoacizilor alterează aglomerarea proteinei canalului în membrană şi influenţează numărul de ioni de potasiu pe care îl poate transporta. Altele ajustează canalul la caracteristici ale mediului marin, cum ar fi temperatura, presiunea şi salinitatea. Deoarece fiecare loc poate fi modificat independent de celelalte, numărul de proteine canal diferite care sunt teoretic posibile este foarte mare: 8.192. Mai mult, deoarece fiecare canal este compus din patru subunităţi (iar acestea par să fie combinate în mod aleatoriu), ar trebui să existe, în principiu, un număr astronomic de canale distincte.

De parcă acest lucru nu ar fi suficient, proteinele sunt diversificate şi mai mult după sinteză — la sfârşitul liniei de asamblare, ca să spunem aşa. Celulele sunt pline de enzime care ataşează mici grupuri chimice, cum ar fi grupuri metil, lipide, zaharuri şi fosfaţi, la proteinele deja formate. Unele molecule ţintă sunt modificate în mai multe locuri, astfel încât numărul potenţial de forme distincte creşte enorm. Amintiţi-vă exemplul *glicogen sintazei*, care poate transporta până la zece fosfaţi, descris în capitolul 4. Amintiţi-vă grupul de receptori bacterieni cu numărul lor aproape infinit de stări distincte de metilare din capitolul 5. Modificările chimice alterează forma şi funcţia unei proteine la fel de sigur ca şi legarea unui regulator alosteric. Deci, dacă acestea duc la o supravieţuire îmbunătăţită a organismului, ele vor fi selectate şi transmise generaţiilor următoare.

Un alt exemplu dramatic este oferit de histone. Aceste proteine încărcate pozitiv se asociază strâns cu ADN-ul încărcat negativ pentru a crea structura compactă a cromozomilor. Dispunerea de bază a histonelor este foarte repetitivă, asemănătoare unei serii de bile pe un șir. Dar este foarte individuală în ceea ce privește chimia detaliată. Capătul fiecărei molecule de histonă se extinde ca un fir de păr flexibil pentru a produce o „blană” sau o „perie” pe suprafața cromozomului. Și aceste cozi de histonă sunt foarte variabile, fiind ținta mai multor enzime. În celulele umane se găsesc aproximativ șaptezeci de tipuri de modificări ale histonelor, inclusiv grupuri de fosfat, metil și acetil. Deoarece orice moleculă de histonă poate primi mai multe modificări, rezultatul este o proliferare sălbatică a formelor. Modificările histonice acționează ca niște steaguri pe suprafața expusă a cromozomului, care marchează caracteristicile secvenței ADN subiacente. Ele pot reflecta, de asemenea, organizarea la scară largă a cromozomului, cum ar fi regiunile care se atașează de membrana care înconjoară nucleul. Aceste modificări sunt uneori denumite „codul histonic”, deoarece există în paralel cu secvența ADN în sine și completează informațiile pe care aceasta le transportă.

Suntem conduși la o concluzie surprinzătoare. Fiecare mic set de molecule proteice care interacționează într-o celulă vie ar putea, în principiu, să adopte un număr practic infinit de stări chimice. Dar ce înseamnă acest lucru? Este de conceput ca fiecare dintre aceste forme nenumărate să îndeplinească o funcție diferită în celulă, irepetabilă și unică? Răspunsul este nu. Multe variații ale structurii proteinelor sunt probabil rezultatul întâlnirilor întâmplătoare între enzime și substraturile lor, o consecință a energiei termice. Altele vor fi cauzate de fluctuații banale în mediul celular, care nu au nicio consecință asupra supraviețuirii sale. Dar sub acest zgomot molecular trebuie să existe și o variație semnificativă. Orice constelație de structuri proteice utile celulei sau organismului ar putea fi utilizată, în principiu. Dacă moleculele de histonă aflate una lângă alta pe ADN au o grupare fosfat aici și o grupare metil acolo, atunci această dispunere ar putea semnala o secvență importantă de baze în ADN. O a doua proteină ar putea, prin urmare, să evolueze pentru a recunoaște acea dispunere particulară a grupărilor fosfat și metil. Noua proteină ar putea acționa ca o ancoră pentru a atrage enzime care interacționează într-un fel cu cromozomul.

Amploarea variației semnificative a structurii celulare este complet necunoscută în prezent. Câte dintre formele variante ale unei proteine date rezultă din selecția naturală? Ce modificări ale structurii unei proteine au evoluat astfel încât organismul să funcționeze optim în multe condiții de mediu? Nu cunoaștem răspunsurile la aceste întrebări. Dar posibilitățile sunt nelimitate.

Astfel, cunoașterea de bază a mediului și reacția la acesta sunt parte integrantă a structurii fiecărei celule vii. De-a lungul evoluției, mediul a prezentat un caleidoscop nesfârșit de provocări. Organismele au reacționat prin modificarea compoziției lor chimice, iar cele care nu s-au adaptat au dispărut. Cea mai bogată sursă de variație a fost reprezentată de moleculele polimerice gigantice. Dintr-o perspectivă comprimată în timp, secvențele și structurile ARN-ului, ADN-ului și proteinelor pot fi considerate ca fiind în continuă transformare ca răspuns la fluctuațiile lumii din jurul lor.

Aceste schimbări sunt cumulative: fiecare modificare se adaugă celor anterioare. Este ca și cum fiecare organism, pe măsură ce evoluează, construiește o imagine a lumii – o descriere exprimată nu în cuvinte sau pixeli, ci în limbajul chimiei. Fiecare celulă din corpul vostru poartă cu ea o abstractizare a unui aspect al lumii fixat în constelații de atomi. Datorită chimiei lor particulare, enzimele, singure sau în grupuri, răspund în mod optim la combinații de semnale din exterior. La fel ca unitățile ascunse ale unei rețele neuronale, ele efectuează acte de clasificare și abstractizare. Ele sunt cele mai active – ca enzime, motoare sau molecule de semnalizare – atunci când sunt prezentate cu stimuli de mediu de o importanță specială.

Imaginile capturate de celulă includ totul, de la evenimente recente până la trecutul îndepărtat, cam ca o fotografie făcută într-o vacanță de familie. În prim-plan se află fluxurile de ioni și molecule mici care surprind momentul: imagini cu corneturi de înghețată, cărți și ochelari de soare. La distanță medie, moleculele de proteine afișează dovezi ale trecutului recent întâlnit de celulă în stările lor de modificare chimică și formă conformațională: aceștia sunt prietenii, animalele și mașinile care diferențiază o vacanță de toate celelalte. În fundalul compoziției avem terenul

chimic specificat genetic, modelat de-a lungul mileniilor de evoluție — secvențe în ADN și structuri de proteine care au rămas practic neschimbate și sunt la fel de familiare ca formele, culorile și texturile drumurilor, clădirilor, copacilor și dealurilor.

O celulă vie conține o imagine a lumii, deoarece provine din lume. De la o protocelulă timpurie, apărută acum trei miliarde de ani, până la celulele nervoase care se activează aici și acum în cortexul cerebral, celulele și-au modelat și perfecționat chimia pentru a se adapta presiunilor mediului. La fel cum, în istoria omenirii, valurile de armate invadatoare și-au lăsat genele generațiilor următoare, la fel și episoadele selecției naturale și-au scris poveștile în structura unei celule. Întâlnirile din trecut cu traume fizice, surse de hrană, paraziți, prădători, presiuni sexuale sunt toate înregistrate în structura moleculară a celulelor vii, deoarece, pur și simplu, acestea au trebuit să răspundă pentru a supraviețui. Goethe a surprins această noțiune într-o formă poetică când a scris:

Dacă ochiul nu ar fi al soarelui,
Cum am putea vedea lumina?

Este adevărat: esența însăși a evoluției. Ochii noștri nu sunt produsul unui design inteligent. Nu a existat niciun desenator supranatural care, luând notă cu atenție de gama de frecvențe, intensități și durate ale radiației electromagnetice, să fi selectat această moleculă și acea moleculă, această structură și acea structură. Nu: ochii noștri au apărut în etape incrementale, generație după generație. Și la fiecare pas, moleculele și structurile lor s-au transformat. Mai întâi, au trebuit să supraviețuiască radiațiilor letale ale soarelui. Apoi, pentru a concura cu prădătorii și prada, au trebuit să învețe să folosească lumina acestuia în moduri din ce în ce mai inteligente.

Cu excepția faptului că ochii și alte organe senzoriale nu sunt celule individuale. Ele sunt construite din miliarde de celule de multe tipuri care lucrează împreună pentru a detecta și procesa stimulii externi. Într-un fel, reactivitatea primitivă la mediul înconjurător, intrinsecă celulelor individuale, este cuplată astfel încât răspunsurile globale să fie extinse și amplificate. Cumva, se pare că celulele libere, care duc o existență autonomă, s-au unit în comunități vaste. Sistemele de proteine care funcționează în celulele individuale au fost modificate pentru a îndeplini funcții speciale. Acestea au dobândit capacitatea de a coopera, producând creaturi care depășesc cu mult performanțele oricărei celule individuale. Cum s-ar fi putut întâmpla acest lucru?

NOUĂ - Celule împreună

Robert Boyle, om de ştiinţă din secolul al XVII-lea, se pregătea să se culce în casa sa din Londra când unul dintre servitorii săi l-a informat despre o descoperire surprinzătoare în cămară. Se pare că un gât de viţel cumpărat de la un măcelar din provincie cu o săptămână înainte dezvoltase pete luminoase de diferite dimensiuni şi intensităţi.

„Erau destul de spectaculoase", a scris el într-un articol prezentat la *Royal Society* pe 15 martie 1672. "În această bucată de carne am numărat clar peste douăzeci de locuri care străluceau, deşi nu toate la fel, unele dintre ele strălucind doar slab." Şi mai târziu: „Părţile care străluceau cel mai mult, ceea ce nu era atât de uşor de determinat în întuneric, erau unele părţi grase sau moi ale oaselor, pe care trecuse satârul măcelarului; dar acestea nu erau singurele părţi luminoase; pentru că, trăgând înainte şi înapoi măduva spinării, am descoperit că o parte din aceasta nu strălucea prea tare: şi am observat un loc într-un tendon care emitea o anumită lumină. "

Punctele de lumină erau suficient de puternice încât Boyle să poată citi câteva litere mari tipărite într-o publicaţie recentă a Royal Society. Cu toate acestea, în mod surprinzător, el a constatat că acestea nu creau niciun sentiment de căldură în carne. Având la îndemână faimoasa pompă de vid sau „motor pneumatic" pe care o folosise recent pentru a studia proprietăţile gazelor, Boyle a aplicat-o pe pete, descoperind că strălucirea era mult diminuată în absenţa aerului. Cercetările ulterioare au fost întrerupte de necesitatea de a îngriji o nepoată bolnavă. „Simptomele oribile... fiind, prin bunătatea lui Dumnezeu, considerabil atenuate", au trecut câteva zile până când gândurile lui Boyle au putut recăpăta seninătatea necesară pentru cercetarea filosofică. Din păcate, până atunci carnea de viţel strălucitoare fusese aruncată, dar la investigarea aceleiaşi cămări s-a observat că lumina strălucea dintr-o găină atârnată într-un colţ. Carnea aceasta i s-a părut lui Boyle proaspătă şi fără semne evidente de putrefacţie. A mâncat-o a doua zi şi a găsit-o destul de bună.

Lumina din cămara lui Boyle a fost probabil produsă de *Photorhabdus*, o specie de bacterii bioluminiscente considerate responsabile pentru ciudatele „răni strălucitoare" observate în timpul Primului Război Mondial şi al Războiului Civil American. Celulele acestei bacterii produc lumină prin transformarea unei molecule mici într-o formă instabilă care, în procesul de descompunere rapidă, generează fotoni de lumină. Procesul, catalizat de enzima *luciferază*, este extrem de eficient. Aproape 98% din energia chimică disponibilă este transformată în lumină, de aceea Robert Boyle nu a putut detecta căldură în carnea infectată. Motivul exact pentru care acest organism a dezvoltat capacitatea de a produce lumină nu este încă clar, deoarece nu are ochi sau alte organe fotosensibile. Aspectul relevant al luminilor lui Boyle pentru noi este faptul că bacteriile strălucesc numai atunci când se adună. Cu alte cuvinte, luminescenţa se bazează pe faptul că bacteriile individuale îşi semnalează prezenţa reciprocă, pe o distanţă scurtă. Dovezi ale acestui mecanism curios au apărut pentru prima dată în studiile asupra unui alt organism care produce lumină: bacteria marină *Vibrio fischeri*. În 1970, Kenneth Nealson şi John Hastings de la Universitatea Harvard au observat că culturile de *vibrio* nu strălucesc cu o intensitate constantă. De fapt, ele nu emit niciun fel de lumină până când populaţia nu atinge o densitate suficient de mare. Nealson şi Hastings ştiau deja despre *luciferază*, care fusese detectată în extracte de scoici încă din 1885. Ei au emis ipoteza că trebuie să existe un mesager molecular care călătoreşte între celule. Odată ce mesagerul pătrunde într-o celulă ţintă, au sugerat ei, acesta ar induce expresia genelor care codifică *luciferaza* şi alte proteine implicate în producerea luminii. Teoria lor a fost întâmpinată cu scepticism la început, dar de atunci a fost confirmată şi extinsă.

Mesagerul în acest caz este o moleculă mică care trece într-adevăr de la o celulă *vibrio* la alta prin mediul înconjurător. Preluată de celula receptoare, aceasta stimulează apoi producţia de lumină, dar numai dacă există suficientă cantitate. Lumina apare numai atunci când celulele sunt atât de aglomerate încât nivelurile de mesager din mediu (mirosul mulţimii, ca să zicem aşa) depăşesc un prag. În acel moment, celula începe să producă *luciferază* şi colaboratorii săi producătoare de lumină. De asemenea, începe să producă mai mult mesager şi să-l elibereze în mediul înconjurător. Acest proces creează o buclă de feedback pozitivă care duce în cele din urmă la o explozie de lumină.

De ce *Vibrio fischeri* produce lumină și de ce numai atunci când se află în populații dense? În acest caz, spre deosebire de *Photorhabdus*, există indicii. Bacteriile *Vibrio* furnizează strălucirea emisă de organele luminoase ale diverselor specii de pești și calmar. Când celulele bacteriene trăiesc liber în ocean, ele sunt extrem de diluate, iar orice mesager pe care îl eliberează se dispersează rapid; microbii nu emit lumină. Dar dacă reușesc să găsească un loc sigur și bogat în nutrienți în corpul unui pește, se multiplică rapid până când sunt înghesuite ca sardinele. De fapt, anumite animale marine dezvoltă buzunare pe suprafața lor externă, evoluate în mod expres pentru a invita colonizarea de către bacteriile bioluminiscente. Pe măsură ce bacteriile se acumulează în interiorul acestor buzunare, mesagerul secretat se acumulează și declanșează producția maximă de lumină.

Diferite animale marine folosesc această lumină în diverse moduri. O specie de calmar, de exemplu, își folosește organele luminoase ca camuflaj împotriva prădătorilor, pentru a evita să arunce umbre în nopțile limpezi și luminoase, când lumina lunii și a stelelor pătrunde în apa mării. O specie de pește folosește lumina produsă de *Vibrio fisheri* pentru a atrage un partener: două zone luminescente de pe fața sa sunt atractive pentru peștii de sex opus. Alte specii de pești își folosesc organele luminoase pentru a atrage prada sau pentru a alunga prădătorii. Dar, indiferent de beneficiul pentru gazdă, avantajul pentru bacterii este întotdeauna același: un refugiu ecologic sigur și bogat din punct de vedere nutrițional.

Prin activarea producției de lumină numai la densități mari ale populației, bacteriile manifestă o conștiință socială rudimentară. Ele nu sunt complet izolate; ele „comunică” între ele. Mai mult, canalul de comunicare pe care îl utilizează – secreția și absorbția de molecule mici – este neașteptat de aglomerat. Biologii celulari abia acum încep să aprecieze bogăția limbajului lor, denumit uneori „*quorum sensing*” (detectarea cvorumului). Acesta nu numai că le oferă bacteriilor o idee despre numărul de celule prezente în apropiere, dar le permite și să distingă între ele și între străini, deoarece diferite tipuri de bacterii secretă substanțe diferite. Bacteriile pot utiliza, de asemenea, substanțele chimice eliberate pentru a-și sonda mediul. De exemplu, *Enterococcus faecalis*, una dintre cele mai problematice surse de infecție din spitale, utilizează o moleculă secretată ca un radar chimic. Această substanță suferă modificări chimice dacă întâlnește o celulă țintă, astfel încât, dacă bacteria constată că molecula „se întoarce” într-o stare modificată, ca un ecou chimic, știe că hrana trebuie să se afle undeva în apropiere.

Semnalele transmise de la o bacterie la alta pot duce la un comportament colectiv de un tip pe care îl atribuim în mod normal organismelor superioare. Există bacterii care, în condiții de stres, cum ar fi lipsa hranei sau infectarea cu viruși, se sinucid. Logica evolutivă a acestui comportament aparent ilogic este că moartea câtorva poate spori supraviețuirea multora. Mecanismul său este, din nou, secreția unei substanțe speciale, în acest caz o mică peptidă derivată din descompunerea unei enzime comune. Moleculele secretate joacă, de asemenea, un rol crucial în formarea biofilmelor, prin secreția de polimeri lungi și lipicioși, compuși din polizaharide și proteine fibroase. Celulele din biofilmuri dezvoltă proprietăți speciale în comparație cu rudele lor care trăiesc în libertate și prezintă adesea specializări diferite în regiuni diferite. Placa rezistentă care se formează pe dinții noștri este o formă de biofilm. Altele se găsesc în spitale, asociate cu catetere și dispozitive protetice, unde constituie o sursă importantă de infecții.

Exemplele de mai sus demonstrează că, deși bacteriile sunt celule individuale, ele nu sunt „insule izolate”. Ele comunică prin intermediul substanțelor chimice comune și, astfel, își extind capacitățile. În consecință, rețelele de căi biochimice interconectate pe care le-am descris în capitolele anterioare nu se opresc la membrana plasmatică. Ele pot fi conectate prin molecule specifice, trimise de o bacterie și preluate de alta. Posibilitățile computaționale ale fiecărei celule bacteriene sunt astfel extinse pentru a include cele ale întregii populații bacteriene.

Relevanța pentru plantele și animalele superioare devine evidentă atunci când bacteriile se asociază în organisme multicelulare mari. *Mixobacteriile* sunt bacterii în formă de baston care trăiesc în sol și se hrănesc cu macromolecule insolubile. Ele descompun aceste compuși insolubili prin secreția de enzime, astfel încât este avantajos pentru bacterii să rămână împreună. Ele se

multiplică în roiuri libere, punând astfel în comun enzimele digestive secretate (efectul haitei de lupi). În cadrul unui roi, celulele individuale de *mixobacterii* se mișcă independent, cu o mișcare neobișnuită de alunecare, care nu depinde de flageli sau de alte structuri vizibile la suprafață. Cu toate acestea, roiurile care conțin mii de celule rămân o unitate coerentă și se mișcă încet într-o direcție constantă.

O metodă de comunicare între diferitele celule este prin ghidarea prin contact. Pe măsură ce se mișcă, fiecare bacterie depune o urmă de mucus format din polizaharide, care este urmată de alte *mixobacterii*. Un al doilea mecanism depinde de contactul de suprafață între celule — anumite molecule de pe suprafața unei celule întâlnesc un receptor corespunzător pe o celulă vecină și declanșează mișcarea acesteia din urmă. Acest sistem „*touch and go*” ajută celulele să se miște împreună într-un roi.

O cooperare și mai impresionantă se observă atunci când *mixobacteriile* sunt înfometate. În astfel de condiții, celulele dintr-un roi se aglomerează strâns, îngrămădindu-se unele peste altele pentru a forma „corpuri fructifere” mari. Acestea se dezvoltă la capătul unei tulpini subțiri, ridicată deasupra nivelului coloniei înconjurătoare, și se transformă în mici butoni, de culoare galben strălucitor, roșu sau maro. În interiorul corpurilor fructifere, celulele bacteriene se transformă în spori cimentați împreună de o matrice dură de material secretat. În această stare, sporii pot supraviețui perioade lungi de timp, chiar și în medii extrem de ostile. Numai când condițiile sunt favorabile creșterii, aceștia germinează pentru a produce bacterii normale. Deoarece corpul fructifer este mare și conține o concentrație mare de spori, se generează un roi dens, în loc de câteva celule izolate care nu se pot hrăni eficient singure.

Agregarea celulelor individuale este mai ușor de înțeles în cazul unui alt organism cu un ciclu de viață similar. Mucegaiul *Didyostelium discoideum* este un organism eucariot, cu celule mai mari și mai multe gene și molecule decât bacteriile. *Dictyostelium* își petrece o parte din ciclul de viață ca *amoebă* independentă în sol, hrănindu-se cu bacterii și celule de drojdie și divizându-se la fiecare câteva ore. Când rezerva de hrană se epuizează, *amoebele* încetează să se dividă și se adună în mai multe puncte centrale de colectare, atrase de un semnal chemotactic secretat de *amoebe* însele — un fel de detectare a cvorumului. În cadrul fiecărui centru de agregare, celulele aderă una la alta prin intermediul unor molecule speciale de suprafață celulară, formând o structură verticală mică (1-2 mm), asemănătoare unui vierme. Aceasta se răstoarnă pe o parte și se târăște ca un melc strălucitor, lăsând în urmă o dâră de mucus.

Melcul multicelular are capacități care depășesc cele ale *amoebelor* care trăiesc în libertate. Este extrem de sensibil la lumină și căldură și va migra către o sursă de lumină chiar și atât de slabă precum un ceas luminos. În mediul său natural, tendința de a se deplasa către căldură și lumină îl conduce pe melc din sol către podeaua pădurii. Pe măsură ce melcul migrează, celulele sale încep să se diferențieze — suferă schimbări progresive către un tip de celule mai specializate și, de obicei, ușor de recunoscut. Acest proces culminează cu producerea unui corp fructifer la aproximativ treizeci de ore după începerea agregării. Celulele din partea din față a melcului devin regiunea tulpinii; cele din spate se diferențiază în spori; cele din partea din spate formează placa piciorului. Atât celulele tulpinii, cât și celulele sporilor sunt încapsulate de pereți de celuloză; în final, toate celulele, cu excepția celor sporice, mor. Abia mai târziu, când condițiile sunt favorabile, sporii vor germina pentru a produce amoebele unicelulare care încep din nou ciclul.

Conceptul conform căruia plantele și animalele sunt alcătuite din unități discrete – celule – este unul dintre fundamentele biologiei moderne. Formulat în versiunea sa modernă la sfârșitul secolului al XIX-lea, acest principiu al biologiei a fost confirmat fără îndoială de evoluțiile ulterioare în domeniul microscopiei, geneticii și culturii de țesuturi. Și totuși, poate fi dus prea departe. Celulele unei plante sunt conectate fizic prin citoplasma lor, iar celulele plantelor și animalelor comunică liber și abundent cu vecinii lor. Ele trimit și primesc un flux neîncetat de mesaje și semnale care le reglează activitățile și le determină soarta. În multe privințe, ele ar putea la fel de bine să nu aibă o membrană definitivă.

Putem observa rolul comunicării celulare în cazul micului organism *Hydra*, numit astfel după monstrul cu multe capete din mitologia greacă. Această rudă de apă dulce a anemonelor de mare şi a coraliilor trăieşte în iazuri, lacuri şi pâraie, ataşată de roci sau plante acvatice printr-o secreţie lipicioasă din baza sa. La prima vedere, *hidra* arată ca o bucată de bumbac sfâşiat de aproximativ un centimetru lungime, având un corp filiform, încununat la un capăt de un set de aproximativ şase tentacule, în funcţie de specie. Tentaculele atârnă, aproape nemişcate, în apă, dar aspectul lor pasiv este înşelător. Orice crustaceu sau vierme mic care trece pe lângă ele este imediat acoperit de o ploaie de fire otrăvitoare care provoacă amorţeală. Tentaculele se înfăşoară apoi în jurul prăzii paralizate şi o trag într-o cavitate centrală a corpului numită *celenteron* – gura hidrei.

Se ştie încă din lucrările lui Abraham Trembley din Geneva, din secolul al XVIII-lea, că celulele *hidrei* transmit semnale între ele de-a lungul corpului şi tentaculelor. Angajat ca tutore rezident la Haga, Trembley îşi petrecea timpul liber efectuând experimente pe ceea ce el numea „polipi cu braţe în formă de coarne”. Operaţiile sale delicate pe animalele minuscule, descrise în *Mémoires* (1744), au inclus primele grefe efectuate vreodată pe ţesuturi animale. În cursul acestei lucrări, Trembley a descoperit că bucăţile separate de *hidra* se puteau regenera pentru a forma un animal complet. Evident, după cum realizăm acum, celulele din ciotul rămas îşi pot schimba specificaţia şi poziţia după cum este necesar. Mai mult, mesajele trebuie să treacă între diferite părţi ale organismului, astfel încât celulele să ştie ce trebuie să facă în diferite locuri. Undeva în acel mic organism există un plan corporal, cu tentacule şi o gură la un capăt şi un picior de ataşare la celălalt. Mai mult, acest plan şi semnalele responsabile de executarea lui sunt independente de sistemul nervos. O *hidră* tratată astfel încât să nu mai aibă celule nervoase devine paralizată şi nu mai poate prinde prada. Dar animalul poate fi ţinut în viaţă dacă i se introduce hrană în gură, iar un astfel de animal îşi menţine planul corpului şi poate regenera orice părţi pierdute. Merită să reamintim aici că organismele unicelulare, precum *stentorul*, dezvoltă şi menţin o anatomie bine definită în absenţa unui sistem nervos.

Cum comunică celulele hidrei între ele? Pentru a răspunde la această întrebare ar fi nevoie de multe cărţi de această dimensiune. Dar, în termeni conceptuali generali, cerinţele sunt uşor de formulat. Într-un fel sau altul, căile de semnalizare ale unei celule trebuie să le influenţeze pe cele ale alteia: două reţele de reacţii biochimice trebuie să se conecteze. Cea mai evidentă modalitate de realizare a acestei legături este crearea de conexiuni fizice între cele două citoplasme. Într-adevăr, unele ţesuturi animale, cum ar fi epiteliile, au joncţiuni speciale care conectează celulele în acest mod. Dar chiar dacă celulele adiacente rămân separate de membrane, moleculele de proteine din cele două celule pot forma totuşi un fel de punte. Din nou, joncţiunile speciale de acest tip sunt bine cunoscute.

Comunicarea pe distanţe mai mari poate fi realizată şi prin secreţia de molecule mici, ca în cazul senzorului de cvorum al bacteriilor. La *hidra*, moleculele dintr-un loc se pot difuza liber în spaţiile dintre celule, de la un capăt al corpului la celălalt. Comunicarea depinde aici de conceptul de recunoaştere moleculară. Moleculele secretate de o celulă sunt detectate prin legarea de receptorii unei a doua celule. Semnalele sunt transportate prin epiteliu de la exteriorul la interiorul animalului prin cascade de reacţii catalizate de enzime. După cum am văzut, acestea implică maşini proteice care acţionează ca întrerupătoare şi îndeplinesc funcţii logice.

Animalele superioare, mult mai complexe, au evoluat din strămoşi mai simpli, asemănători cu *amoebele*. Ele au apărut pe baza aceloraşi principii fundamentale de cooperare celulară observate la *hidra*, aplicate într-un mod sofisticat de miliarde de ori. Straturile epiteliale de celule acoperă suprafeţele externe şi interne ale corpului, creând compartimente protejate şi medii interne controlate. În interiorul compartimentelor corpului, celulele specializate îndeplinesc funcţii diferite în funcţie de locul în care se află. Fiecare ţesut al corpului are seturi diferite de enzime şi contribuie în felul său la supravieţuirea organismului în ansamblu. Mecanismele fizice şi chimice asigură apoi funcţionarea în comun a diferitelor părţi.

Luaţi în considerare reacţiile chimice care duc la creştere, divizare, producerea de energie, eliminarea deşeurilor şi aşa mai departe. Aceste procese metabolice variază aproape la fel de mult ca cele care duc la produse recunoscute, cum ar fi părul, dinţii şi anticorpii. Este adevărat că practic

toate celulele descompun și produc glucoză, produc energie prin combinarea cu oxigenul (în mitocondrii), produc și descompun grăsimi și aminoacizi. Dar procesele din diferite țesuturi sunt controlate în moduri diferite, ajustate în funcție de nevoile organismului. Celulele nervoase, probabil cele mai pretențioase celule din corp, nu păstrează aproape deloc rezerve de hrană. Ele se bazează aproape în totalitate pe aportul de glucoză și acizi grași din fluxul sanguin. Celulele hepatice, în schimb, produc rezerve mari de hrană — una dintre caracteristicile lor distinctive. Ele furnizează glucoză atât creierului, cât și celulelor musculare contractante, reciclând acidul lactic produs de celulele musculare înapoi în glucoză.

Deoarece celulele nervoase depind în mare măsură de glucoza externă, este esențial ca aportul acesteia în sânge să fie constant. Creierul are nevoie de glucoză zi și noapte, indiferent dacă dormim, mâncăm sau lucrăm. Problema este că, în timpul exercițiilor fizice intense, consumul de glucoză al mușchilor noștri poate crește de o mie de ori față de rata de repaus. Când se întâmplă acest lucru, ficatul intră în acțiune, ca un generator de urgență, pentru a produce combustibil pentru mușchi și restul corpului. Aceste schimbări sunt provocate și coordonate de hormoni precum glucagonul și adrenalina. Eliberați în fluxul sanguin, acești hormoni stimulează producția de glucoză a ficatului și mobilizează grăsimile din depozitele de grăsime. Fără ei, sângele s-ar epuiza rapid de glucoză, iar creierul nostru s-ar opri ca un bec. Situația opusă apare după o masă copioasă, când ne întindem pe canapea. Glucoza din intestin inundă acum fluxul sanguin și trebuie absorbită și stocată de ficat și mușchi. Un alt hormon, insulina, intră acum în acțiune. Insulina favorizează stocarea glucozei atunci când nivelul zahărului din sânge este ridicat după masă. Dacă acest hormon lipsește sau, din orice motiv, nu funcționează corect, apare o afecțiune gravă, diabetul.

Deci, organismul nu conține o singură rețea de reacții care controlează absorbția și eliberarea glucozei, ci mai multe. Fiecare celulă din fiecare țesut are propria versiune, ușor diferită și caracteristică. O reprezentare reală a rețelei metabolice ar cuprinde, așadar, toate tipurile de celule din diferite țesuturi, precum și compoziția fluxului sanguin. Ar include sursele de hormoni (pancreasul care produce glucagon și insulină; glandele suprarenale care produc adrenalină), precum și o rețea și mai largă de semnale care controlează eliberarea acestora.

Mai este un aspect de luat în considerare. Cea mai evidentă caracteristică a plantelor și animalelor, în comparație cu bacteriile sau *amoebele*, este dimensiunea lor mare și forma complexă. Miliardele de celule individuale ale unui trandafir sau ale unui tigru nu sunt asociate într-un grup fără formă, ci distribuite în spațiu în poziții precise. Dezvoltarea formei florilor, a spinilor, a mustăților și a dinților, cunoscută sub numele de morfogeneză, progresează în mod cumulativ. Pe măsură ce organismul crește dintr-un singur ovul fertilizat, celulele se acumulează una peste alta ca niște cărămizi, construind o arhitectură caracteristică. În cadrul acestei structuri în creștere, celulele individuale dobândesc relații distinctive și, de obicei, unice cu vecinii lor.

Gândiți-vă la o singură celulă din pielea degetului mare drept. Aceasta este în contact strâns cu celule similare de pe ambele părți și, probabil, și deasupra și dedesubt. Orice influență care emană din această singură celulă va avea cel mai mare efect asupra acestui grup local de vecini. Dacă celula noastră se infectează cu un virus al negilor, de exemplu, virusul s-ar putea răspândi local, provocând proliferarea și acumularea locală a celulelor. Dar o celulă aparent identică din pielea degetului mare stâng nu va fi afectată. Același lucru este valabil și pentru orice influență metabolică sau semnal de reglare care trece de la o celulă la alta prin joncțiuni specializate. Și acestea vor fi limitate la nivel local. Deci, dacă am încerca să întocmim o listă sau un grafic pentru a arăta legăturile cauzale dintre evenimentele moleculare din corpul nostru, acesta ar trebui să reflecte într-un fel anatomia organismului.

Și, pe lângă toate acestea, ar trebui să reprezentăm și factorii care acționează la distanță. Aceștia ar include hormoni precum glucagonul și insulina, precum și semnalele electrice din creier, transmise pe distanțe lungi de către celulele nervoase. Pentru a fi complet, ar trebui să includem chiar și transmisia fizică, cum ar fi forțele mecanice transmise de la un capăt al unui mușchi care se contractă sau între părțile scheletului osos. Proliferarea legăturilor sau conexiunilor într-o astfel de reprezentare a rețelei ar fi atât de exuberantă încât ar fi inaccesibilă omului. Dar acest exercițiu de gândire explică de ce există un număr atât de mare de proteine și alte molecule mari —

prodigalitatea moleculară menționată anterior. Fiecare celulă din corp trebuie, în mod evident, să răspundă la un set unic de intrări biochimice și fiziologice, adaptate locației sale specifice.

Ochiul uman este adesea considerat ca fiind perfecțiunea în materie de design, un dispozitiv optic extrem de eficient, realizat din materiale biologice. De asemenea, este o vitrină uimitoare a tipurilor de celule, ilustrând varietatea care poate rezulta dintr-un singur ovul fertilizat. Celulele epiteliale sunt prezente în straturi subțiri, ca în cazul *hidrei*, acoperind suprafețele libere ale ochiului și compartimentele sale interne, inclusiv cristalinul, irisul și retina. Celulele endoteliale, similare cu epiteliul, dar specializate în reglarea fluxului de fluide și ioni între compartimente, căptușesc suprafețele interne ale cristalinului și vasele de sânge ale ochiului. Vasele de sânge se ramifică în interiorul irisului și pe suprafața interioară a retinei, transportând către ochi o populație mixtă de celule sanguine responsabile de transportul oxigenului, imunitate și repararea țesuturilor. Dar există și părți ale ochiului, cum ar fi corneea și cristalinul, care nu au aport de sânge, probabil pentru a spori transparența. Corneea prezintă o matrice gelatinoasă de colagen creată și menținută de celule cutanate subțiri. Cristalinul, o structură uimitoare, este construit din celule epiteliale extrem de alungite, fiecare având o lățime de câțiva microni și o lungime de aproape un centimetru, dispuse în straturi ca o ceapă. Citoplasma acestor celule este bogată în proteine globulare. Ele sunt în esență lipsite de organitele care, în alte celule, împrăștie lumina și le împiedică să fie transparente.

Celulele musculare fac parte din ochi. Șase mușchi convenționali, inserați în orbita exterioară a ochiului, ne permit să ne îndreptăm privirea. O foaie circulară neobișnuită de mușchi înconjoară irisul. Mișcările reflexe ale irisului deschid și închid pupila ca răspuns la schimbările nivelului de lumină și reflectă, de asemenea, activitatea mentală, cum ar fi concentrarea și plăcerea. Irisul în sine are o bogată irigare sanguină și conține celule bogate în granule de pigment. Culoarea irisului, fie ea gri, verde, maro sau albastră, rezultă din efectele de dispersie a luminii ale acestor granule, din mărimea și dispunerea lor. Celulele nervoase joacă un rol crucial în ochi, nu numai reglând contracțiile mușchilor acestuia, ci și ca componentă majoră a retinei. Numită astfel din latinescul ***rete***, *plasă*, datorită filigranului său vizibil de vase de sânge, retina este considerată mai degrabă o proeminență a creierului, o extensie terminală a nervului optic. Această foaie subțire de celule nervoase interconectate transformă lumina în impulsuri electrice și le transportă către zonele de procesare vizuală ale creierului.

În mod ciudat, lumina este detectată de fapt în partea din spate a retinei. Lumina trebuie să treacă prin rețeaua de vase de sânge și prin rețeaua fină de fibre nervoase, ambele transparente, din fericire, înainte de a ajunge la un strat de celule sensibile la lumină. Aceste celule specializate, numite bastonașe și conuri, au extremități asemănătoare unor tulpini, pline cu o proteină specială. Această proteină, ca multe altele (hemoglobina este un alt exemplu), transportă o moleculă mică ca accesoriu permanent. În acest caz, ajutorul molecular este un compus lipidic numit *retinal*, înrudit cu vitamina A. Când este expus la lumină, *retinalul* reacționează răsucindu-se într-o formă moleculară diferită, ceea ce provoacă o schimbare mai mare în proteină. Semnalele biochimice cauzate de lumină se răspândesc apoi prin celula baston sau con, modificând rata de pompare a ionilor prin membrană. Se generează un semnal electric care trece de la această celulă la rețeaua nervoasă din jur și, prin urmare, la creier, rezultând senzația de lumină.

Într-o altă rezonanță cu originile noastre îndepărtate, aceeași moleculă mică este utilizată pe tot parcursul evoluției. Spre uimirea noastră, descoperim că oamenii, păsările, muștele, viermii, algele, protozoarele și bacteriile utilizează toate aceeași moleculă de pigment. În toate cazurile, *retinalul*, cuprins în brațele unei proteine membranare, este principalul detector de lumină.

Toate celulele diferite ale ochiului uman apar prin diviziuni repetate dintr-o singură celulă precursoare, ovulul fertilizat. Într-adevăr, din acest punct de vedere, nu numai ochiul, ci întregul organism este o clonă. Dar este o clonă cu o diferență: pe măsură ce o plantă sau un animal crește în dimensiune, celulele sale individuale își schimbă aspectul și dobândesc proprietăți noi și foarte distinctive. Chiar și în cazul *hidrei* relativ simple, celulele se diferențiază în celule nervoase, celule musculare sau celule cu ac. În ochiul uman există celule specializate pentru a forma cristalinul, irisul, vasele de sânge, mușchii, celulele nervoase, bastonașele și conurile. Caracteristicile

diferențiate pe care o celulă le dobândește în timpul dezvoltării embrionare persistă de obicei până la vârsta adultă, chiar și după ce influențele semnalelor inițiale au dispărut. O celulă musculară scoasă din corp și plasată într-o baie de mediu nutritiv își va păstra proprietățile, inclusiv capacitatea de a se contracta, pentru perioade lungi de timp. Din nou, trebuie să spunem că o celulă are memorie. Din nou, avem dovezi ale unor procese logice complicate care au loc în interiorul celulelor. Dar există o diferență: în acest caz, calculele se efectuează la nivel de gene.

ZECE - Circuite genetice

În anii 1950, un grup de biologi condus de Jacques Monod și Françoise Jacob, care lucrau la Institutul Pasteur din Paris, a descoperit că bacteria *E. coli* poate utiliza lactoza, un zahăr prezent în lapte, ca sursă de hrană în locul glucozei, mai uzuală. De fapt, în câteva minute de la transferul într-un mediu care conținea lactoză ca singură sursă de atomi de carbon, bacteria a dezvoltat enzimele și alte molecule necesare pentru digestia acesteia. Acest lucru era valabil chiar și în cazul în care bacteria nu întâlnise niciodată lactoza; părea să aibă o cunoaștere înnăscută a acestui zahăr, ca o memorie încorporată.

Cea mai probabilă explicație pentru acest fenomen este că, într-un moment îndepărtat din trecut, un strămoș al actualului *E. coli* a întâlnit lactoza pentru prima dată. Acest microorganism antic a trecut printr-un proces lent și dureros de evoluție a proteinelor pentru a digera lactoza: lent, deoarece a avut nevoie de mutații norocoase pentru a produce proteine adecvate, dureros dacă ne gândim la frații și surorile care nu au reușit și au fost învinși în competiție. În cele din urmă, o familie de bacterii a dobândit echipamentul biochimic necesar pentru a face față lactozei. Acesta includea o proteină de membrană pentru transportul lactozei prin membrană în celulă și o enzimă care descompune lactoza pentru a elibera glucoză. Instrucțiunile privind modul de producere a acestor proteine au fost apoi stocate în ADN și transmise generațiilor următoare.

Lactoza este, ca să spunem așa, o hrană mobilă, disponibilă în anumite momente, dar nu în altele. O celulă nu are nevoie să producă transportorul de lactoză și enzima lactoză tot timpul. De fapt, acest lucru nu este de dorit, deoarece fiecare proteină produsă de o bacterie reprezintă o sarcină suplimentară, un cost suplimentar. Orice celulă care poate dezactiva genele care nu sunt utilizate va obține un avantaj competitiv. Probabil că acesta este motivul pentru care, în cursul evoluției, a apărut o altă proteină capabilă să activeze sau să dezactiveze celelalte gene ale lactozei. Represorul lactozei este produs în cantități foarte mici, suficiente pentru a opri exprimarea transportorului și a enzimei. Investind în câteva molecule de represor, celula economisește costul producerii a mii de molecule de transportor și enzimă.

Cu excepția cazului în care întâlnește lactoză. Atunci se declanșează mecanismul și se activează comutatorul. Proteina represor se leagă de lactoză (mai precis, un derivat al lactozei), represiunea este ridicată, iar microorganismul devorează cu bucurie noua sa sursă de hrană. Prin acest mecanism, informația genetică pentru transportor și enzimă poate fi transmisă din generație în generație. Tot ce este necesar este procesul relativ gratuit de copiere a șirurilor de perechi de baze. Este o memorie moștenită care este utilizată pentru a produce proteine costisitoare numai atunci când condițiile sunt potrivite.

Cum, mai exact, sunt activate și dezactivate genele? Pentru a citi informațiile din ADN, enzima *ARN polimerază* trebuie să copieze regiuni limitate care conțin fiecare genă — în cazul lactozei, doar trei proteine. Noua moleculă de ARN dirijează apoi producerea de noi molecule de proteine, cu ajutorul ribozomilor și al aparatului de sinteză a proteinelor. Acest flux de evenimente biochimice, asemănător unei linii de producție dintr-o fabrică, poate fi reglat practic oriunde de-a lungul său. Dar cel mai eficient punct de control se află la sursa sa, unde *ARN polimeraza* începe să copieze gena.

Trebuie să ne imaginăm polimeraza bacteriană, o moleculă proteică mare, alunecând în sus și în jos pe lungimea ADN-ului până când întâlnește un promotor. Acesta este o secvență de perechi de baze în amonte de gena însăși, care acționează ca un indicator. Recunoscând această secvență prin intermediul tipului de recunoaștere moleculară discutat în capitolul 3, polimeraza se leagă puternic și trece într-o stare activă. Apoi se deplasează de-a lungul ADN-ului, catalizând formarea unei copii ARN.

Deci, segmentul scurt de ADN din regiunea promotorului este crucial pentru control. Modificările mutaționale ale perechilor de baze din această regiune au un impact direct asupra puterii de legare a ARN polimerazei și, prin urmare, asupra eficienței cu care aceasta produce ARN. Mai mult, dacă o altă proteină din celulă dezvoltă în mod independent un situs care recunoaște

aceeași secvență — situat exact în aceeași regiune a ADN-ului — atunci aceasta poate afecta legarea *ARN polimerazei*. Astfel controlează represorul genele necesare pentru digestia lactozei.

Acest comutator genetic simplu, cunoscut de mai bine de cincizeci de ani, este o lecție concretă. Ne arată, în principiu, cum selectează celulele părțile din ADN pe care le utilizează. Multe alte circuite de reglare compuse în principal din proteine (dar incluzând, în unele cazuri, și ARN, molecule mici și ADN-ul însuși) controlează dacă și în ce măsură o anumită genă este activată. Din nou, este ușor să vedem analogii cu sistemele electronice sau de inginerie. Și având în vedere ușurința cu care se pot efectua manipulări genetice în bacterii, este tentant să ne imaginăm că am putea intra într-o celulă cu echivalentul unui pistol de lipit și să schimbăm cablajul.

Represorul este o proteină ca oricare alta și, prin urmare, este produsă conform instrucțiunilor codificate în ADN. De asemenea, are un situs promotor care poate fi modulat de alți represori sau activatori. Aceștia sunt alte proteine. Deci, există posibilitatea unei regresii extinse... o cascadă nesfârșită de procese, în care o genă influențează o altă genă, care influențează o a treia genă și așa mai departe. Chiar și cel mai simplu circuit genetic proiectat pe acest principiu poate crea o dinamică vie.

Imaginați-vă un circuit de tip „împinge-mă-trage-mă” în care proteina **X** reprimă gena **ɣ**, iar în același timp proteina **ɣ** reprimă gena **X**. Ce credeți că se va întâmpla? Da, o luptă pentru supremație. Dacă **X** câștigă avantajul, chiar și pentru scurt timp, atunci va opri **ɣ**. Pe măsură ce cantitatea de **ɣ** scade, se va produce și mai mult **X** și așa mai departe. Sistemul ar trebui să alunece irezistibil către o stare în care predomină **X** sau — întrucât același argument se aplică și în cazul în care proteina **ɣ** pune piciorul în prag prima — către o stare în care predomină **ɣ**.

Și într-adevăr, așa se întâmplă, după cum o demonstrează circuitele genetice proiectate și realizate la comandă. În 2000, o echipă de la Universitatea din Boston, condusă de inginerul James Collins, a creat unul dintre primele circuite genetice proiectate – o combinație de două gene similară cu cazul **Xɣ** de mai sus – în bacteria *E. coli*. Așa cum Collins și colegii săi au relatat în revista *Nature*, doi promotori represibili au fost aranjați într-o rețea de inhibare reciprocă și, așa cum era de așteptat, s-au comportat ca un comutator. Bacteriile au sintetizat doar una sau alta dintre proteine, într-un mod stabil. Ambii promotori erau comutatori de proteine și fiecare devenea activ atunci când se lega de o moleculă mică specifică (la fel cum lactoza induce genele lactozei). Expunerea bacteriilor la una dintre aceste molecule mici era suficientă pentru a trimite sistemul ireversibil într-una dintre cele două stări: producea doar una dintre cele două proteine posibile.

Cu sincronizarea care însoțește adesea evoluțiile științifice, un alt circuit proiectat a apărut în același număr al revistei *Nature*. Stanislaw Leibler, un fizician devenit biolog originar din Polonia, și studentul său Michael Elowitz, care lucrează la Princeton, au raportat crearea unui circuit oscilant în bacterii. În acest caz, ei au introdus trei gene în bacterie, fiecare controlată de una dintre celelalte. Asemănător jocului tradițional pentru copii „piatră-hârtie-foarfece”, în care hârtia bate piatra, foarfecele bate hârtia, iar piatra bate foarfecele, produsul fiecărei gene din această triadă reprima următoarea din cerc.

Funcționarea ciclului a fost detectată de o construcție genetică suplimentară care producea o proteină fluorescentă ori de câte ori unul dintre cele trei gene se afla la concentrația cea mai scăzută. Deoarece erau legate trei gene în loc de două și deoarece genele aveau puteri de legare și durate de viață ale proteinelor adecvate, nivelurile celor trei proteine creșteau și scădeau continuu. La microscop, bacteriile arătau ca o populație de lumini care se aprindeau și se stingeau. Dar încet: perioada medie între aprinderi era de aproximativ 150 de minute. Deoarece aceasta este de aproximativ trei ori mai lungă decât timpul necesar celulelor pentru a se divide, starea circuitului oscilator era evident transmisă de la o generație la alta.

Aceste bacterii umile, modificate prin tehnici standard pentru a obține un rezultat previzibil, au avut un efect electrizant asupra biologilor contemporani. Era o dovadă a principiului că se pot proiecta circuite genetice la comandă. Au apărut o serie de articole care utilizau metode similare. În decurs de un an, un curs universitar de biologie sintetică la MIT le-a prezentat studenților un set de instrumente genetice și i-a încurajat să construiască circuite noi.

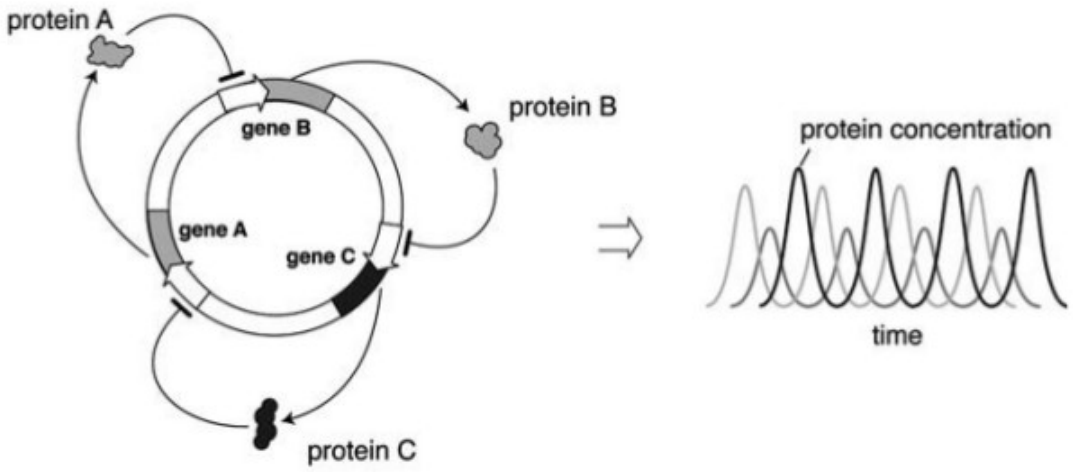


Fig. 10.1. Un oscilator genetic. Molecule circulare de ADN care transportă un set de trei gene (prezentate în stânga) sunt introduse în bacterii. Fiecare genă produce o proteină care inhibă gena vecină. Din cauza decalajului de timp dintre producerea unei proteine și efectul acesteia asupra genei următoare, sistemul se stabilizează într-un mod oscilatoriu. Concentrația fiecărei proteine crește și scade apoi în mod periodic, așa cum se arată în dreapta. Bazat pe Elowitz și Leibler 2000.

Luați în considerare posibilitățile. Dacă puteți crea un oscilator, atunci ar trebui să puteți adăuga elemente logice simple pentru a controla faza și perioada acestuia: când se aprind luminile și pentru cât timp. Pentru intrări, puteți utiliza molecule mici, cum ar fi aminoacizi sau zaharuri adăugate la cultură. Și, din moment ce acest lucru este posibil, de ce să nu modificăm bacteriile astfel încât să emită un semnal luminos atunci când detectează un poluant sau o toxină în mediul lor? De ce să nu includem senzorul de cvorum în circuit? S-ar putea face populațiile de bacterii să clipească sincronizat, să genereze modele geometrice, să propage unde?

Realizarea efectivă a acestor circuite s-a dovedit a fi departe de a fi simplă: ușor de desenat pe hârtie, dar necesitând multe săptămâni de muncă atentă și specializată pentru a avea vreo speranță de a funcționa în realitate. Performanța unui circuit genetic depinde de factori greu de controlat, cum ar fi cât de strâns se leagă represorii de promotorii lor, cât de repede sunt produse diferite proteine, cât de longevive sunt acestea și cât de stabile sunt moleculele lor de ARN. Apoi, mai este și problema zgomotului. Celulele vii variază enorm ca mărime și număr de molecule pe care le conțin, iar acest lucru are un efect major asupra performanței circuitelor genetice. Aceste realități biochimice impun limite severe asupra numărului de elemente genetice care pot fi combinate în mod util. Până în prezent, conform majorității criteriilor, aceste circuite biologice realizate manual sunt extrem de inexacte și primitive în comparație cu dispozitivele din siliciu.

Dar ele au un avantaj unic: se reproduc singure. Să presupunem că ați proiectat un circuit genetic și l-ați instalat cu succes într-o mică probă de bacterii. Cum ați putea să produceți mai multe? Pur și simplu adăugați bulion nutritiv! În aproximativ o zi, fiecare dintre bacteriile originale va genera un miliard de descendenți, fiecare purtând o copie a circuitului pe care l-ați proiectat. Această realizare remarcabilă nu are nimic de-a face cu inteligența dvs., ci reflectă pur și simplu proprietatea intrinsecă a ființelor vii de a se reproduce, în toate părțile lor. Noile gene pe care le-ați adăugat pentru a crea circuitul sunt pur și simplu cuprinse de mecanismul general al reproducerii.

Circuitele genetice nu există în mod izolat. Ele sunt încorporate într-o celulă vie și pot funcționa numai datorită întregului sprijin pe care îl primesc. Au nevoie de un mediu cald, apos, alimentat cu amestecul potrivit de săruri, ATP și alți compuși bogați în energie. Au nevoie de un aprovizionare constantă cu materii prime, împreună cu toate mecanismele necesare pentru a produce molecule de ARN, ADN și proteine. Privit din această perspectivă, termenul de biologie sintetică pare prematur, chiar și lăudăros. Suntem încă departe de a putea crea un sistem complet de la zero.

Există o analogie aici cu scrierea programelor de calculator. Liniile de cod software pot produce modele uimitor de complexe pe ecranul unui calculator. Dar ele fac acest lucru numai pentru că sunt alimentate cu o infrastructură uriașă de coduri de sprijin (biblioteci, antete, compilatoare), precum și cu aparatul fizic al calculatorului însuși.

Deci, cum se compară circuitele genetice proiectate cu varietatea autentică, dezvoltată în mod natural? Așa cum era de așteptat, circuitele naturale din celulele vii sunt mai complicate și mai enigmatice: la urma urmei, ele sunt produsul evoluției, nu al unui proiect inteligent. Chiar și modul în care bacteriile își controlează genele lactozei, arhetipul controlului genetic, este mult mai complicat decât descrierea mea. Pe lângă represorul responsabil de oprirea genelor, există un activator care le activează. Activatorul în acest caz este o proteină numită CAP care se leagă de molecula mică AMP ciclic. Când microorganismul este înfometat, se produce mai mult AMP ciclic. AMP se leagă de CAP și activează genele de care bacteria are nevoie pentru a utiliza alte surse de nutrienți, cum ar fi lactoza.

altfel, rolul AMP ciclic ca semnal al foamei este o altă curiozitate a chimiei celulare. Aceeași moleculă mică din ficatul uman crește în răspuns la înfometare și scade când suntem bine hrăniți. Mecanismele de acțiune în cele două situații sunt complet diferite. În ficat, AMP ciclic crește în răspuns la hormonul *glucagon*, produs în pancreas și transportat prin fluxul sanguin. AMP ciclic face parte dintr-o cascadă de reacții într-o celulă hepatică care duce în cele din urmă la degradarea glicogenului stocat ca rezervă de energie și la eliberarea glucozei în celulă (capitolul 6). Deci, detaliile biochimice ale modului în care funcționează această mică moleculă sunt complet diferite în cele două situații. Este greu de imaginat o serie de pași evolutivi care ar conecta aceste două căi, una într-o bacterie și cealaltă în ficatul uman. Dar adevărul este că această mică moleculă semnifică „foame” în ambele situații.

Revenind la lactoză, observăm că expresia genelor lactozei în bacterii necesită îndeplinirea a două condiții. În primul rând, celula trebuie să fie lipsită de alți nutrienți, în special de glucoză. În al doilea rând, zahărul lactoză trebuie să fie disponibil în cantități utile. Foamea provoacă niveluri ridicate de AMP ciclic și activează activatorul, în timp ce nivelurile ridicate de lactoză dezactivează represorul. Și nici aici nu se termină povestea. Se pare că represorul poate alege locul în care se leagă de ADN, deoarece există mai multe situsuri de legare a represorului. Deși un singur situs exercită cel mai mare efect, celelalte sunt necesare pentru o represiune completă. Mai mult, puterea precisă de legare a represorilor pentru situsurile de pe ADN se schimbă rapid în funcție de mediu. Bacteriile cultivate în prezența unor niveluri diferite de lactoză își modulează puterea de legare a represorului în câteva sute de generații. În acest fel, ele ajustează nivelurile de expresie la cantitatea exactă de zahăr disponibilă pentru digestie — nu are rost să produci mai multe enzime decât ai nevoie.

Bacteriile folosesc multe alte trucuri și stratageme pentru a-și controla genele. Represorii și activatorii sunt combinați în moduri inteligente: adunați, scăzuți, împărțiți sau înmulțiți, în funcție de poziția lor precisă pe ADN. Alte proteine reglatoare acționează prin îndoirea fizică a ADN-ului, schimbându-i răsucirea astfel încât să devină accesibil pentru alte proteine. Acestea sunt într-adevăr celule inteligente și este fascinant să descifrezi complexitatea conexiunilor lor interne. Dar interiorul unei celule vegetale sau animale este un loc și mai uimitor de vizitat.

Imaginați-vă că sunteți o proteină într-o celulă, parte a unui complex atașat de fața interioară a membranei. Inițial inactivă, sunteți brusc stimulată să acționați de semnalele care se răspândesc prin citoplasmă. Celula este atacată de un virus! Pe măsură ce moleculele de alarmă vă găsesc, treceți într-o formă nouă, mai suplă și mai agresivă. Eliberându-vă prinderea, vă difuzați în agitația din jurul citoplasmei...

În câteva secunde ajungi în nucleul celulei. Aceasta este o lume diferită, cu șerpi uriași de ADN acoperiți cu proteine care se încolăcesc în toate direcțiile. Mișcându-te cu viteză, te strecori pe autostrăzile sinuoase încoace și încolo, până când întâlnești brusc o regiune în care suprafața netedă

a autostrăzii se termină. Trecând la viteză mică, te mişti metodic, căutând de-a lungul patului accidentat şi nefinisat de atomi...

Găsind în sfârşit un set de atomi perfect dispuşi, te strecori în loc. Alte proteine, urmând aceeaşi rută, se strecoară lângă tine. Grupul creşte, se stabileşte într-o nouă arhitectură. Brusc, apare un gigant, alunecând de-a lungul autostrăzii. Când se ciocneşte cu noua ta comunitate, părţi din ea zboară şi schimbări interne masive se propagă prin structura sa. Nou-venitul se metamorfozează într-o maşinărie gigantică care sapă în spirale autostrăzii ADN, forţându-le să se despartă ca şi cu o pârghie. Comunitatea ta efemeră de molecule se destramă şi tu eşti eliberat. În timp ce te difuzezi înapoi către membrană, maşinăria începe progresia sa metodică de-a lungul ADN-ului, producând ARN.

Este o fantezie, dar ceva de genul acesta se întâmplă acum în corpul tău, de un miliard de ori pe secundă. Dacă ar trebui să indici un singur factor care să explice diferenţa enormă dintre plante şi animale în comparaţie cu bacteriile, acesta ar fi amploarea şi bogăţia circuitului lor genetic. Aproape 10% din genele din ADN-ul mamiferelor – câteva mii de tipuri de proteine la om – sunt direct implicate în reglarea genelor. Răspunzând la semnalele din mediu şi, în special, de la alte celule, ele creează pielea, muşchii, sângele şi oasele – adică construiesc un corp. La prima vedere, aceste proteine par să funcţioneze ca represori şi activatori bacterieni. Dar dacă te uiţi mai atent, vei vedea că au un repertoriu mult mai bogat. Unele acţionează ca marcatori de graniţă pentru a delimita o regiune a ADN-ului; altele modifică aranjamentul tridimensional al ADN-ului însuşi, determinându-l să se curbeze sau să se îndoaie înapoi asupra lui însuşi. Există proteine de reglare a genelor care înlocuiesc histonele – proteinele încărcate pozitiv care împachetează ADN-ul în cromozomi. Altele modifică histonele în locuri specifice, marcându-le ca ţinte pentru alte proteine.

Şi deşi în această carte mă concentrez pe calculele proteice, moleculele de ARN au şi ele un rol important. În interiorul celulelor eucariote a fost descoperită o reţea de ARN-uri mici care participă la reglarea genelor. Unele funcţionează în nucleu, alături de factorii de transcripţie; altele controlează procesarea ARN-ului mesager prin *splicing* alternativ (vezi capitolul 8). O populaţie şi mai mare de ARN-uri foarte scurte funcţionează în citoplasmă, unde influenţează, adesea în mod inhibitor, traducerea mesajelor în proteine.

Regiunile de control ale genelor eucariote sunt mult mai mari decât cele ale bacteriilor şi pot fi răspândite pe mii de nucleotide de ADN. Există multe situsuri de control şi multe proteine şi molecule de ARN care interacţionează cu acestea, funcţionând într-un mod promiscuu şi suprapus. O proteină poate influenţa un număr mare de gene şi sincroniza performanţele acestora, precum dirijorul unei orchestre. Cu excepţia faptului că în această orchestră, muzicienii pot cânta mai multe melodii şi pot urma mai mulţi dirijori în acelaşi timp. Complexele proteice mari se asamblează din proteine reglatoare, adesea în locuri specifice pe ADN. Activitatea lor depinde de moleculele pe care le conţin, dar poate fi modificată şi după ce sunt construite. Enzimele adaugă şi elimină grupuri fosfat, schimbând forma şi activitatea proteinelor. ARN-urile mici vin şi pleacă. Grupurile de proteine cresc şi se influenţează reciproc, uneori indirect, prin îndoirea ADN-ului vecin.

Deşi schimbările în expresie sunt adesea declanşate de semnale tranzitorii, cum ar fi o creştere bruscă a ionilor de calciu sau eliberarea unui hormon, efectele lor pot fi de lungă durată. Celulele dintr-un embrion încep ca generaliste naive, pricepute la toate, care fac multe lucruri, dar niciunul foarte bine. Ele ajung în corpul adult (cu câteva excepţii, cum ar fi celulele *stem*) ca specialişti dedicaţi. La fel ca pianiştii de concert sau piloţii de curse de *Grand Prix*, ele sunt acum profesionişti care fac foarte bine o singură treabă. Şi pe măsură ce devin din ce în ce mai specializate, celulele produc un set din ce în ce mai restrâns de proteine. Fiecare comutator genetic îşi construieşte efectul pe cel al unui comutator anterior, consolidându-şi acţiunea.

S-ar putea spune că este un mod ciudat de a crea un circuit. Da, este digital în sensul comutatoarelor pozitive şi negative. Dar a spune acest lucru este o caricatură superficială. Genele pot fi activate în diferite grade, cu o probabilitate mai mare sau mai mică. Ele răspund la o multitudine de comenzi din multe surse diferite şi utilizează multe mecanisme diferite. Deşi unele proteine servesc ca simple comutatoare, multe altele funcţionează în grupuri, mai degrabă ca un

comitet care decide când și unde să exprime o anumită genă și în ce măsură. Este foarte diferit de un cip de siliciu sau de orice circuit proiectat de om.

Există aproximativ douăzeci și cinci de mii de gene într-o celulă umană - comparabil cu numărul de produse de pe rafturile unui supermarket - fiecare genă fiind supusă subdetaliilor mecanismelor de reglare descrise mai sus. Corpul uman adult are probabil cincizeci de trilioane de celule. Posibilitățile de calcul sunt imense. Există vreo modalitate de a prezice proprietățile globale ale unei populații atât de mari și eterogene de elemente de calcul? Cât de departe poți ajunge fără a cunoaște toate, sau măcar majoritatea, conexiunilor individuale?

În toamna anului 1967, un tânăr om de știință pe nume Stuart Kauffman a făcut una dintre primele încercări de a rezolva această problemă. El a petrecut trei luni la Laboratorul de Cercetare în Electronică al MIT, sub îndrumarea lui Warren McCulloch, care jucase anterior un rol important în dezvoltarea rețelelor neuronale (vezi capitolul 6). McCulloch a continuat să exploreze interfața dintre rețelele artificiale și biologie, iar tânărul Kauffman, la sosirea sa la MIT, s-a ocupat de problema circuitelor genetice. La acea vreme, erau cunoscute caracteristicile generale ale reglării genelor la bacterii, dar nu se știa aproape nimic despre modul în care erau controlate genele eucariote. Neabătut, Kauffman a dezvoltat noțiunea de „gene” idealizate ca dispozitive binare. Acestea existau într-una din cele două stări, activă sau inactivă, și erau conectate aleatoriu în rețele mari.

Într-un articol publicat în *Journal of Theoretical Biology*, Kauffman a arătat că chiar și o rețea aleatorie de gene, fiecare controlată de alte două sau trei, se comportă cu un grad surprinzător de ordine și stabilitate. Buclele închise de activare se stabilesc pe măsură ce seturile de gene se sincronizează între ele. Cu îndrăzneala uluitoare care avea să caracterizeze cariera sa, Kauffman a tras paralele între aceste bucle închise și cele câteva sute de tipuri diferite de celule găsite în organismele superioare. Ideea sa era că trăsăturile distinctive ale unei celule hepatice, ale unei celule cardiace sau ale unei celule nervoase au apărut datorită unor seturi unice de gene legate în cicluri de activare reciprocă. Kauffman a descoperit, de asemenea, că tranzițiile de la o stare stabilă la alta pot fi realizate prin adăugarea de zgomot în sistem, comparând procesul de diferențiere celulară într-un embrion cu o plimbare aleatorie printre modurile genetice.

În deceniile următoare, Kauffman și-a urmărit viziunea cu zel misionar, de la ciclurile genelor care interacționează la originile vieții, dinamica socială și piața bursieră. Mutându-se la Institutul Santa Fe, cu viziune de viitor și situat într-o casă din stuc maro în deșertul înalt din New Mexico, a devenit un guru în domeniul controversat al „cercetării complexității”. În discursuri publice, publicații în reviste și cărți populare, el a expus abilitățile rețelelor interacționante de toate tipurile de a se autoasambla, de a arăta o ordine spontană. În prefața cărții sale din 1995, *At Home in the Universe*, el propune să arate că:

> *legile complexității ... guvernează modul în care viața a apărut în mod natural dintr-un amestec de molecule, evoluând în biosfera pe care o vedem astăzi. Fie că vorbim despre molecule care cooperează pentru a forma celule sau organisme care cooperează pentru a forma ecosisteme sau cumpărători și vânzători care cooperează pentru a forma piețe și economii, vom găsi motive să credem că darwinismul nu este suficient, că selecția naturală nu poate fi singura sursă a ordinii pe care o vedem în lume. În crearea lumii vii, selecția a acționat întotdeauna asupra sistemelor care prezintă o ordine spontană. Dacă am dreptate, această ordine subiacentă, perfecționată în continuare de selecție, ne augurează un nou loc – așteptat, mai degrabă decât extrem de improbabil, acasă în univers, într-un mod nou înțeles.*

Dificultatea cu prescripțiile universale de acest gen – motivul pentru care ele rămân blocate în stufărișurile științei mainstream – este că sunt incorigibil de abstracte. Este o idee seducătoare că câteva idei cheie ne-ar putea permite să reducem lumea naturală la o singură sferă. Kauffman (care s-a mutat între timp la Universitatea din Calgary, unde clima este mai rece) și succesorii săi de la

Institutul Santa Fe vorbesc cu mare entuziasm despre sistemele adaptative, transmițând un sentiment de euforie și omnipotență. Dar, în realitate, consecințele practice ale teoriilor lor sunt puține.

Teoriile universale care tratează componentele unui sistem biologic – proteine, gene, celule, neuroni sau oameni – ca fiind identice, rareori duc la predicții sau aplicații specifice. Ele ne învață ce se întâmplă când un număr mare de elemente computaționale sunt legate între ele conform anumitor reguli. Rezultatele pot fi neașteptate. Dar, departe de a dezvălui secretele vieții, aceste modele ne arată ce au în comun ființele vii cu restul universului. Ele există în mod implicit și sunt imediat abrogate dacă există vreun avantaj selectiv de câștigat. Cu cât învățăm mai multe despre sistemele vii, cu atât ne dăm seama mai mult cât de idiosincratice și discontinue sunt acestea. Rețelele biologice sunt acumulări de cazuri speciale. Formulările matematice elegante care omogenizează toate elementele diverse sunt sortite să fie generalizări vagi.

La patruzeci de ani de la propunerile inițiale ale lui Kauffman, descoperim în sfârșit mecanismele reale ale diferențierii celulare, în special în câteva organisme accesibile, cum ar fi aricii de mare și mușchii de fructe. Acum este clar că panoul de control al expresiei genelor este într-adevăr construit din bănci de comutatoare genetice. Într-un embrion viu, activatorii și represorii proteici, denumiți colectiv factori de transcripție, funcționează în cascade. Moleculele mici de ARN, copiate din regiuni ale ADN-ului considerate anterior fără semnificație, modulează activitățile atât în nucleu, cât și în citoplasmă. Elementele de control create la niveluri superioare activează comutatoare la niveluri inferioare. Modelele se dezvoltă în timp. Gene specifice devin exprimate în subpopulații de celule pe măsură ce embrionul se dezvoltă. Ele devin blocate în căi reciproc active prin mecanisme de *feedback* pozitiv. În sens general, prin urmare, Kauffman a avut dreptate când a propus în anii 1960 că modulele genetice definesc tipuri de celule diferențiate stabile, cum ar fi mușchii și nervii.

Dar rețelele de gene din orice organism real au o bogăție și o ciudățenie barocă care ar fi dificil de inventat. Realitatea este mai ciudată decât ficțiunea, atât în biologia celulară, cât și în relațiile umane. Să luăm în considerare etapele incipiente ale dezvoltării unui arici de mare, una dintre cele mai simple forme de viață animală. Datorită în mare parte eforturilor lui Eric Davidson, un biolog de aceeași vârstă cu Stuart Kauffman, a fost descoperită activarea în serie a aproximativ cincizeci de gene în larva de arici de mare. Davidson este pasionat mai degrabă de experimentare decât de teorie. De-a lungul mai multor decenii și cu ajutorul unei echipe numeroase de colaboratori (este nevoie de mult mai multe mâini pentru a realiza experimente decât pentru a dezvolta simulări pe computer), el a reconstituit circuitul genetic de bază al unui sistem de dezvoltare deosebit de simplu și bine definit. Rezultatul este mai complicat și mai idiosincratic decât și-ar fi putut imagina cineva.

Dezvoltarea timpurie a larvei microscopice înotătoare a ariciului de mare este dominată de un set de gene care codifică factori de transcripție. Aceștia sunt exprimați în momente și locuri specifice din embrion și acționează asupra grupurilor de secvențe de ADN. Majoritatea factorilor de transcripție cresc probabilitatea expresiei genelor. Dar există și cei care dezactivează gene specifice sau izolează regiuni mari de ADN unele de altele. O regiune regulatoare tipică în ADN poate avea o lungime de cinci sute de perechi de baze și poate conține situsuri pentru patru sau cinci factori de transcripție: o genă tipică poate avea aproximativ trei astfel de regiuni de control. Factorii de transcripție sunt adesea promiscui și interacționează cu mai multe situsuri. Rezultatul este o rețea de gene care interacționează, care crește în dimensiune și în numărul de conexiuni cu embrionul.

Fiecare celulă din embrion are o stare extrem de individuală, determinată de miliarde de comutatoare proteice și, la fel ca fața umană, poartă amprenta atât a naturii, cât și a educației. Natura se referă aici la moștenirea caracteristicilor diferențiate prezente în celula mamă. Pe măsură ce embrionul se dezvoltă, diferite linii de celule se angajează pe căi specifice de dezvoltare, devenind din ce în ce mai specializate și canalizate. Caracterul lor diferențiat se transmite celulelor fiice la divizare. Este o formă de memorie celulară care seamănă în anumite privințe cu moștenirea genetică și este uneori denumită epigenetică. Dar peste această stare moștenită se suprapun influențele naturale din mediu. Semnalele care se difuzează din exterior produc alte modificări în

constelația comutatoarelor. Majoritatea semnalelor provin de la celulele vecine din țesut și conțin ele însele informații despre specializarea lor. Specificarea și consolidarea acestor căi vor angaja noi cascade de comutatoare genetice.

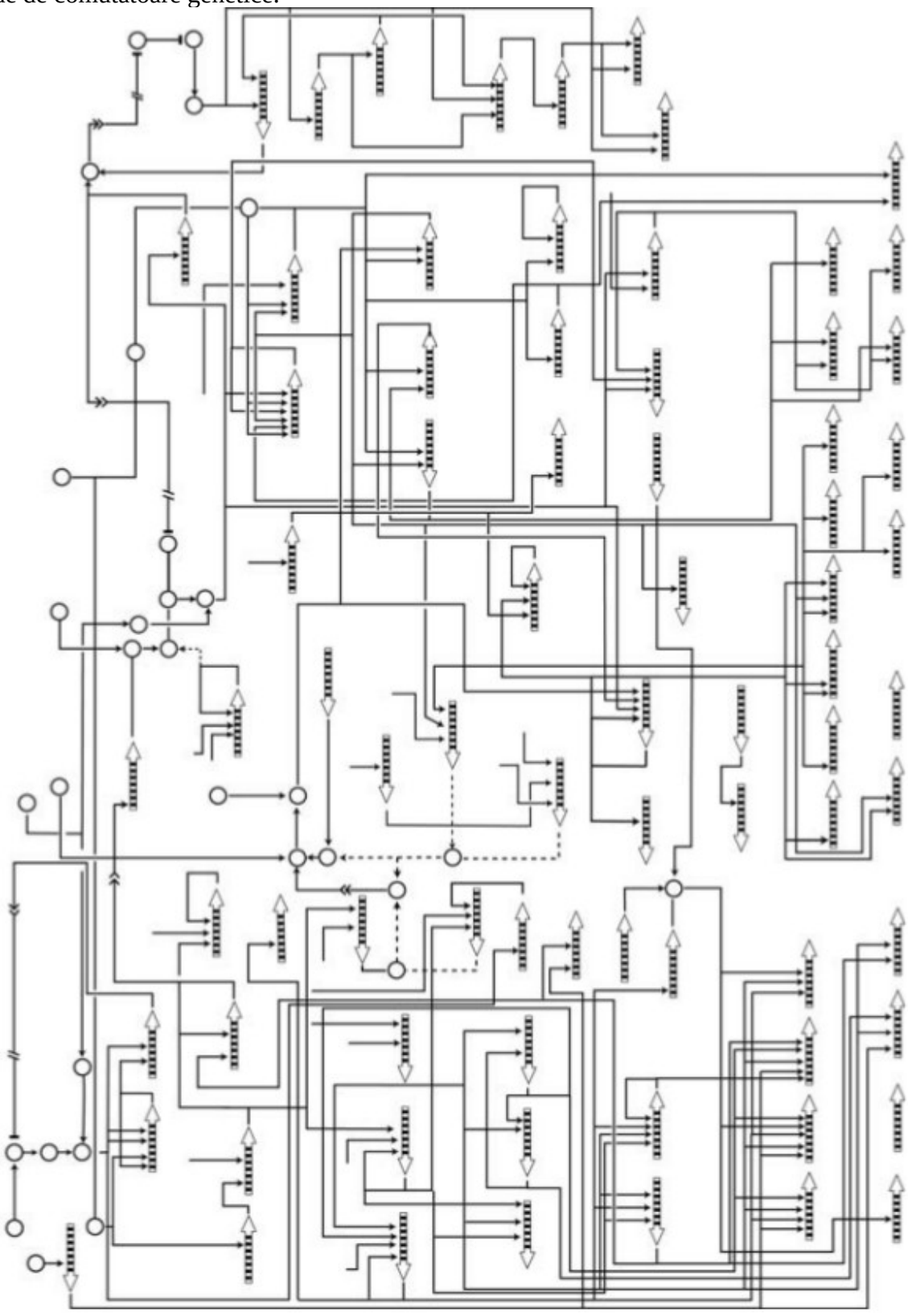


Fig. 10.2. O rețea de reglare genetică. Diagrama rezumă interacțiunile dintre un set de gene active într-o anumită etapă de dezvoltare a unui arici de mare. Genele individuale sunt reprezentate prin săgeți cu benzi, numele lor fiind omise pentru claritate. Bazat pe Levine și Davidson 2005.

În capitolul 4 am descris celulele vii ca fiind pline de molecule de proteine. Acționând individual sau în grupuri mici, acestea realizează procese moleculare repetate care pot fi considerate, după cum am susținut, o formă de calcul. Mai mult, un număr mare de proteine legate între ele în rețele uriașe care interacționează funcționează, de fapt, ca niște circuite ale dispozitivelor electrice sau electronice. Rețelele de acest tip stau la baza mișcărilor animate ale celulelor individuale și a capacității lor de a alege ce să facă în continuare.

În acest capitol am lărgit perspectiva pentru a cuprinde mai multe celule – „societăți" de celule. Prin intermediul unei varietăți de strategii – inclusiv hormoni difuzivi, semnale electrice și interacțiuni mecanice – rețelele computaționale ale celulelor individuale sunt conectate. În timpul evoluției, celulele au dobândit capacitatea de a lucra împreună în grupuri sociale; a devenit avantajos pentru majoritatea celulelor să devină foarte specializate. Celulele hepatice, celulele musculare, celulele pielii și așa mai departe au renunțat la posibilitatea de a se replica nelimitat. Au început expansiunea comunitară a abilităților interconectate care au dus la apariția plantelor și animalelor pe care le vedem astăzi în jurul nostru. Dar baza acestei diversificări a chimiei celulare a fost o altă formă de calcul — una care operează pe ADN. Mecanismele de control, bazate din nou pe comutatoare proteice, au creat modificări extinse, dar subtile, ale informației genetice de bază. Elaborarea unor cascade complexe de specificare și interacțiune pe măsură ce embrionul crește duce la celule și organe foarte diferențiate.

Funcțiile computaționale ale țesuturilor vii sunt parte integrantă a fiecărui aspect al vieții, inclusiv creșterea și diferențierea formei. Dar activitatea lor cea mai misterioasă și fascinantă se desfășoară în interiorul celulelor nervoase, în spațiul cranian al creierului nostru. Datorită acestei mase organice de formă neregulată, lipicioasă, compusă în proporție de 70% din apă, pot să merg, să vorbesc, să-mi amintesc, să estimez, să calculez, să experimentez și să simt. Cumva, această apoteoză a **wetware**-ului a crescut din același compost fertil ca și alte caracteristici ale organismelor vii. Este construită din molecule de proteine ca oricare altele, care îndeplinesc individual sarcini de comutare asemănătoare celor ale furnicilor, fără să-și dea seama de rolul lor în schema superioară a lucrurilor. Dar calculele efectuate de acest hardware molecular ating un nivel mai ridicat de sofisticare. Ele stau la baza evenimentelor de transport al informațiilor din sistemul nervos și a proceselor cognitive ale creierului.

Mai devreme în carte am făcut referire la dialectica dintre dispozitivele electronice și biologie (capitolul 2). Am discutat paralelele dintre acțiunile moleculelor proteice individuale și tranzistoare (capitolul 3); posibilitatea de a imita caracteristicile esențiale ale comportamentului unei singure celule prin intermediul unor programe simple de calculator și dispozitive mecanice rudimentare (capitolul 5); capacitatea proteinelor de a funcționa ca rețele neuronale pentru a recunoaște tipare și a efectua abstracții ale intrărilor lor (capitolul 6). Interacțiunea a fost informativă și, sper, interesantă. Dar replicarea în formă mecanică a inteligenței umane și a proceselor de gândire este o chestiune cu totul mai personală. Visul de a crea viață umană este adânc înrădăcinat în psihicul nostru și a fascinat gânditorii de secole. Rădăcinile sale se află, poate, în groaza noastră de moarte și în dorința de nemurire. În ultimii ani, am făcut pași uriași în domeniile inteligenței artificiale și roboților umanoizi, iar acest progres ne provoacă ideile despre modul în care funcționează creierul. Succesul sau eșecul nostru în crearea acestor *alter ego*-uri nu este doar o măsură a cât de bine înțelegem procesele vii. El revelează și cât de bine ne cunoaștem pe noi înșine.

UNSPREZECE – Roboți

„Ea este Lucy”, m-a prezentat Steve, când am intrat în atelier, întinzându-mi picioarele după lunga călătorie cu mașina prin zona rurală din Somerset. Dar înainte să apuc să-mi pun bagajele jos și după o scurtă salutare, Steve Grand și soția lui, Ann, mi-au făcut semn să merg spre clădirea anexă. Situată în dreapta casei lor mici, sub unul dintre copacii din grădina lor frunzoasă, era o clădire cu un singur etaj, probabil construită ca un garaj mare sau poate ca o anexă pentru bunici. Am intrat într-o singură cameră spațioasă, cu tavanul jos și plină de bancuri de lucru. Echipamente electronice erau peste tot – tranzistoare, motoare mici, roți dințate, fire, ciocane de lipit – îngrămădite într-un haos semnificativ, ca și cum ar fi fost surprinse de un bliț fotografic în flagrant delict. Calculatoarele stăteau pe mese și sub bancuri. Unele aveau capacele scoase, cu bobine de cabluri care dispăreau în interiorul lor, evident adaptate pentru sarcini care depășeau funcția lor inițială. Și în centrul atenției, în fața mea când am intrat pe ușă, se afla o mică creatură făcută din bare și fire. Lucy m-a privit cu răutate, lentila ei optică unică focalizându-se zgomotos pe măsură ce ne apropiam.

Erau primele zile ale proiectului Lucy. În această etapă, ea avea doar cele mai sumare trăsături umanoide. Urma să apară încă acoperirea din prosop pentru față și ochii falși cosmetici care aveau să devină în cele din urmă familiari pentru mii de fani de pe Internet. Așa cum o vedeam atunci, nu era mai mult decât un cadru metalic, înalt de aproximativ 60 de centimetri, cu un cap și două brațe robotizate flexibile. Anatomia ei internă era dureros de evidentă: un cuib de cipuri de siliciu, relee și motoare electrice în interiorul scheletului ei metalic. Capul mobil, plin de cabluri foarte vizibile, era așezat pe un gât metalic, trăsăturile sale fiind delimitate de o mască rudimentară din benzi metalice.

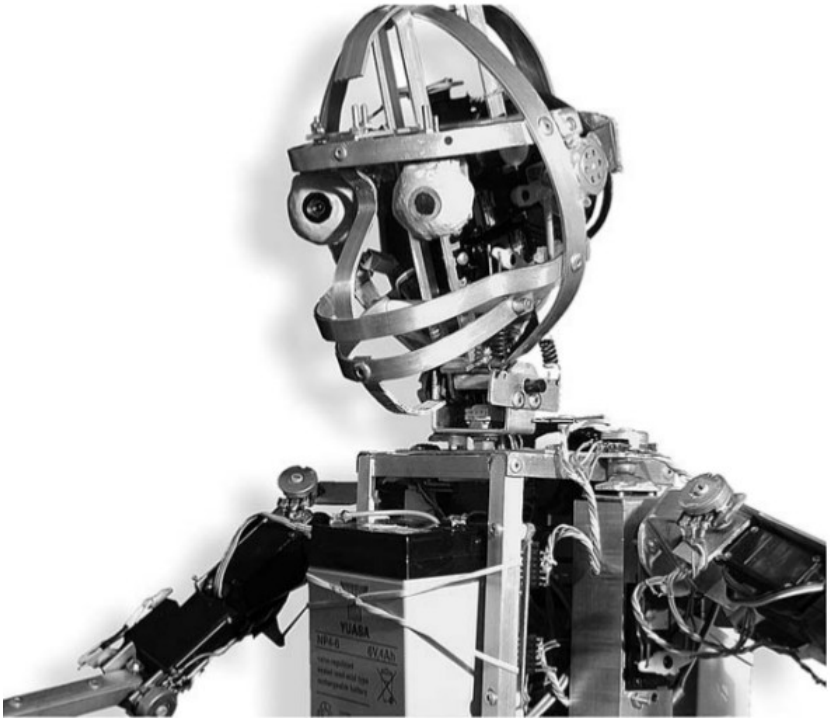


Fig. 11.1. Lucy, o încarnare timpurie. Cu amabilitatea lui Steve Grand.

Steve și cu mine ne-am întâlnit pentru prima dată cu un an înainte, când am fost vorbitori la aceeași conferință științifică în 1996. Biologul molecular nonconformist Roger Brent organizase conferința *Beyond the Genome* pentru a discuta despre viitorul biologiei. Secvențele complete de ADN ale mai multor specii fuseseră tocmai determinate; genomul uman era așteptat în cursul acelui an. Era momentul să facem bilanțul, să evaluăm cât de departe ajunsesem... să speculăm asupra a ceea ce ar aduce un viitor plin de date cantitative. Departe de a fi un simpozion științific convențional, acesta a reunit o colecție eclectică de oameni de știință din mediul academic,

laboratoare guvernamentale și industrie. Pe lângă lista așteptată de geneticieni, biochimiști și bioinformaticieni, o femeie din Forțele Aeriene ale SUA a vorbit despre metode de analiză a imaginilor care puteau identifica un depozit de muniție de la o altitudine de 15.000 de metri. Un ecologist ne-a delectat cu noțiuni radicale despre cum să combatem acumularea de carbon în atmosferă prin scufundarea deșeurilor vegetale în adâncurile oceanului.

Probabil cel mai excentric și mai îndepărtat dintre vorbitori a fost Steve Grand. În această etapă a carierei sale, avea comportamentul unui tânăr om de afaceri. Director tehnic al unei companii de software, îmbrăcat în costum profesional, era și programator senior al acesteia, creatorul unei triburi de creaturi software numite Norns. Cumpărătorii acestui software (încă disponibil, deși Steve nu mai face parte din companie) au achiziționat pe computerul lor un mediu virtual, o casă cu mai multe camere la etaj și la parter, situată într-o zonă rurală ondulată. Construită în ceea ce s-ar putea numi stilul Disney Gothic, casa era complet mobilată, cu obiecte de uz casnic. Avea propria grădină mică cu paturi de flori, magazie pentru unelte și leagăne. Casa era inițial nelocuită, dar la achiziția inițială erau furnizate câteva ouă. Odată instalate, acestea s-au dezvoltat în Norns – creaturi minuscule care au crescut și au dezvoltat o serie de calități umane.

Nornii erau, fără îndoială, dincolo de genom... mult dincolo! Prezentarea lui Steve era inovatoare și provocatoare, dar relevanța sa pentru știința biologică rezida în nivelul de detaliu – verosimilitatea – pe care îl programase în simulări. Micuții Norni erau anatomici complet, cu brațe, mâini și picioare. Chimia lor internă era ca o versiune desenată a unui text biochimic, completată cu aproximativ trei sute de „gene”. În discursul său, Steve a descris verificările de sănătate pe care le-a aplicat Nornilor bolnavi. Afișajele grafice monitorizau nivelurile actuale de glucoză, glicogen și aminoacizi, precum și proporțiile de țesut muscular și adipos din corp – făcând ușoară identificarea unui Norn obez care mânca prea mult. O mână de hormoni, bazată vag pe endocrinologia umană, guverna emoțiile și acțiunile zilnice ale Nornilor, precum și tiparele lor de somn nocturn. Cel mai detaliat dintre toate, în mod corespunzător, era sistemul nervos și creierul micilor creaturi. Acesta era construit dintr-o rețea complicată de elemente asemănătoare neuronilor, capabile să răspundă la stimuli externi și la biochimia internă. Ele produceau modele distinctive de comportament care erau idiosincratice și imprevizibile. Fiecare Norn era într-adevăr un individ și avea caracteristici care erau rapid recunoscute, uneori iubite, de proprietarul său.

Scrierea de software poate fi o activitate extrem de individualistă și creativă. În multitudinea de alegeri și decizii care au dus la crearea celor 250.000 de linii de cod pentru Norns, Steve și-a imprimat viziunea asupra lumii. Un singuratic neortodox, în mare parte autodidact, Steve are o minte clară și curioasă, care abordează problemele într-un mod nou, confruntând problemele fundamentale cu francheță și fără jenă. Unii consideră abordarea sa distinctivă naivă, alții îl consideră un geniu. Deși este în mare parte ignorat de oamenii de știință mainstream, un ziar național britanic l-a votat pe Steve drept unul dintre „creierele din spatele secolului XXI”, iar Norns-urile sale au devenit figuri iconice în lumea jocurilor software.

La baza filosofiei lui Steve se află convingerea — expusă ulterior în cartea sa din 2000, Creation: Life and How to Make It — că lumea este alcătuită din evenimente și relații, mai degrabă decât din lucruri. El aplică acest crez la întreaga scară a lumii naturale, de la particule subatomice, care există sub formă de unde, la atomi și molecule, până la rețele de macromolecule, celule, minți și chiar societăți care interacționează. Organismele vii, declară el, nu sunt alcătuite din atomi și molecule, ci mai degrabă din cicluri de cauză și efect. Ele folosesc atomi și molecule, dar acest lucru nu este esențial. Stuart Kauffman a enunțat o opinie similară în ceea ce privește rețelele de expresie genetică. Viața, la rădăcina ei, a spus el, ”rezidă în proprietatea închiderii catalitice dintre o colecție de specii moleculare. Singure, fiecare specie moleculară este moartă. Împreună, odată ce se realizează închiderea catalitică dintre ele, sistemul colectiv de molecule este viu”.

În ciuda repetatelor mărturisiri copilărești și autoironice privind propria inadecvare, împrăștiate pe tot parcursul scrierilor sale, Steve Grand afișează convingerea personală de neclintit a unui profet. În *Creation*, el se referă la software-ul său Norns ca fiind „cel mai apropiat lucru de o nouă formă de viață pe această planetă în patru miliarde de ani”. Comparându-se cu Victor Frankenstein, el spune: „Și noi vom folosi electricitatea pentru a crea viață, dar curentul nostru

electric va anima un computer digital". Aceste afirmații uluitoare decurg din viziunea sa asupra vieții ca sisteme de relații dinamice, mai degrabă decât ca lucruri. El este capabil să reproducă esența vieții prin reproducerea interacțiunilor adecvate pe un computer, mai ales pentru că – așa cum explică în Creation – el încorporează simulări la un nivel în simulări la un alt nivel. Deși acceptă că reprezentările de la nivelul cel mai de jos sunt falsuri software evidente, el insistă că cele de la vârful ierarhiei nu sunt. Acțiunile lui Ron – primul său Norn – au constituit un fenomen emergent care nu a fost programat în mod explicit și care nu putea fi ușor prevăzut. Prin urmare, spune Steve, Ron dobândește un drept inalienabil asupra realității. El admite că celulele nervoase individuale din creierul lui Ron nu sunt altceva decât simple circuite integrative cu legături condiționale la intrările și ieșirile lor. Dar ansamblul celulelor nervoase, care funcționează în cadrul unui corp simulat cu picioare și brațe și biochimie internă, devine „mai degrabă un creier decât un program de computer și, într-un sens destul de limitat, gândește".

Definirea termenului „viață" este o sarcină dificilă chiar și pentru un biolog profesionist. Restrângeți termenul, așa cum fac unii, la organismele complete capabile de creștere și replicare independentă? Sau includeți organismele parazite care există doar pentru că locuiesc în corpurile organismelor mai mari? Dacă răspunsul la ultima întrebare este afirmativ, atunci ce spuneți despre viruși? În forma lor infecțioasă, acestea sunt ansambluri inerte, cristaline, de molecule proaste, dar în citoplasma unei gazde se metamorfozează în extratereștri lacomi, capabili să se autoreplice. Și dacă acceptați virușii, atunci ce ziceți de mitocondrii, centromeri și alte organite capabile să-și dirijeze propria replicare? Ce ziceți de plasmide – bucle simple de ADN care, în medii adecvate, se pot replica și pot suferi ceva foarte asemănător cu mutația și selecția?

Oricare ar fi poziția dvs. în aceste chestiuni, probabil veți simți, la fel ca mine, că programele de calculator – jeturi de electroni, care țes modele pe un cip de siliciu – se află într-o categorie diferită. Faptul că există milioane de Norns software în lume și că unii proprietari se atașează emoțional de ele nu le face mai reale. Prinse în limitele bidimensionale pixelate ale unui ecran LCD – complet dependente de furnizarea unui computer electronic și a unui utilizator uman – aceste creaturi virtuale aparțin în mod cert lumii vieții artificiale, nu a celei reale.

Deoarece Lucy, în schimb, există într-o formă corporală tangibilă, acest lucru ar putea explica de ce Steve a abandonat descendentul său software bidimensional în favoarea roboticii. Întorcând spatele lumii comerciale, Steve s-a retras în casa sa din Somerset. Acolo s-a străduit să-și concretizeze ideile despre buclele dinamice ale activității creierului și cerințele contextuale pentru dezvoltarea inteligenței într-un robot real. Rezultatele obținute până acum, așa cum sunt prezentate în cartea sa din 2003, *Bringing Up Lucy*, sunt incontestabil modeste. Cea mai mare realizare de până acum pare să fie faptul că Lucy a fost, odată, capabilă să recunoască o banană. În mare parte, lucrând practic singur și confruntându-se cu severe constrângeri financiare și practice, această nobilă întreprindere nu a reușit până acum să decoleze.

Și Steve are o concurență serioasă. Predicțiile scriitorilor de *science-fiction* de la începutul secolului al XX-lea, potrivit cărora roboții vor deveni într-o zi parte din viața noastră de zi cu zi, par acum aproape de a se împlini. Există o industrie de miliarde de dolari care ne furnizează mașini capabile să îndeplinească sarcini care înainte erau apanajul oamenilor. Domeniul de aplicare este larg, iar granița dintre roboții potențial inteligenți și automatele sofisticate este adesea greu de definit. Brațele articulate dintr-o linie de producție a unei fabrici de automobile prind piese incomplete ale motorului sau șasiului și le asamblează cu o delicatețe și o precizie supraomenești. Ele sunt denumite roboți industriali deoarece au o asemănare superficială cu brațul uman și, din punct de vedere istoric, au fost inspirate de acesta. Dar, în alte privințe, nu sunt diferite de alte mașini din fabrici. În schimb, casierii bancari automatizați nu sunt considerați în mod normal roboți, chiar dacă efectuează calcule fulgerătoare cu o precizie absolută. Uneori, aceștia chiar vorbesc și afișează o imagine pe un ecran, ca un casier real. Dispozitivele industriale și comerciale de ambele tipuri proliferează în lumea noastră. Poate că odată au fost inspirate de biologie, în special de biologia umană. Dar nimeni nu mai crede acum că acestea sunt în vreun fel vii.

Jucăriile robotizate, precum *CyberDog*, sunt ceva mai apropiate de biologie. Concepute pentru a interacționa cu oamenii, acestea au un aspect cât se poate de realist. Unele dintre ele pot

chiar vorbi și purta conversații despre subiecte cotidiene. Creaturi precum acestea par destinate să joace un rol din ce în ce mai important în societatea noastră. În Japonia, populația conservatoare și îmbătrânită este, în mod tradițional, suspicioasă față de forța de muncă imigrantă, dar pare să fie în largul său cu formele artificiale de viață. *Paro*, o jucărie pufoasă în formă de focă care răspunde la mângâieri și atingeri cu o plăcere evidentă, a fost dezvoltată pentru a ajuta la îngrijirea persoanelor în vârstă. *Paro* declanșează sentimente de atașament emoțional și se susține că are un efect benefic asupra stării psihologice a persoanelor în vârstă fragile din punct de vedere mental. Întâmplător, acesta monitorizează și activitățile zilnice și raportează semne de suferință personalului de îngrijire. Alte întreprinderi în curs de dezvoltare includ roboți domestici care tund iarba, curăță casa, monitorizează siguranța gospodăriei și pregătesc mese simple. În toate aceste sarcini, robotul acționează independent de intervenția umană pentru perioade lungi de timp.

Se pare că este larg acceptat faptul că mașinile umanoide vor popula viitorul nostru. Dovadă stă faptul că deja au început discuțiile privind tratamentul etic al roboților. În 2007, Ministerul Comerțului, Industriei și Energiei din Coreea de Sud a stabilit o *Cartă a eticii roboților*, menită să împiedice abuzul oamenilor asupra roboților și viceversa. Preocupări similare sunt exprimate în Japonia, Regatul Unit și Uniunea Europeană. Dacă organismele oficiale consideră necesar să se întrebe dacă dispozitivele mecanice ar trebui să beneficieze de drepturi similare cu cele ale animalelor de companie sau ale animalelor de fermă, atunci probabil acceptă posibilitatea ca aceste creaturi sintetice să experimenteze senzații, emoții și durere. Se pare că anticipează dezvoltarea sensibilității la aceste creaturi. Dar cât de aproape suntem de a realiza acest lucru?

Pentru a răspunde la această întrebare, trebuie să căutăm în altă parte. Roboții comerciali produși în serie, precum Paro și AIBO, pot fi realizați astfel încât să arate cât mai realist posibil din punct de vedere estetic. Însă producătorii lor nu au prea multe motive să reproducă mecanismele biologice reale din interiorul acestora. Cu siguranță, ei nu se fac iluzii cu privire la conștiința sau sensibilitatea produselor lor, oricât de mult s-ar amăgi clienții lor.

Este posibil ca cercetătorii din laboratoarele de robotică să aibă o motivație diferită. La fel ca Grey Walter și Steve Grand, ei aspiră adesea să creeze mașini care nu numai că se comportă ca niște organisme, ci și, într-un anumit sens, sunt vii. Cel puțin aceasta pare să fie etosul care stă la baza Grupului de Robotică Umanoidă de la MIT, condus de Rodney Brooks. În ultimii douăzeci de ani, Brooks a construit și i-a inspirat pe alții să construiască o întreagă menajerie de roboți inovatori. Site-ul său web prezintă o serie de roboți contemporani, precum Cog, Kismet și Coco, care, la fel ca Lucy, vizează abilități umane de nivel înalt, precum recunoașterea vizuală și vorbirea. Roboții retrași din activitate de pe listă includ Genghis, Hannibal și Boadicea (proiectați având în vedere explorarea planetară), care au șase picioare și se cațără. Prototipurile Frankie, Toto și Allen, în formă de cutie, se deplasează pe roți în medii de birou necunoscute. Prezentați în articole, cărți, emisiuni de televiziune și cel puțin un film, roboții lui Brooks se numără printre cele mai cunoscute exemplare din specia lor, cel puțin în lumea occidentală.

Insecta robotică cu șase picioare Genghis a dobândit statutul iconic de exponat la Muzeul Național al Aerului și Spațiului din Washington, D.C. Genghis folosește senzori infraroșii pentru a detecta căldura emanată de oamenii din apropiere, pe care apoi îi urmărește cu aceeași nemiloasă hotărâre ca și omonimul său. Clipurile video îl arată urcând și ocolind obstacolele din calea sa cu un mers inconfundabil de gândac, datorită acțiunii semi-autonome a picioarelor sale, unui tiltometru încorporat și a două mustăți senzoriale. Circuitele lui Genghis — descrise pe larg în cartea lui Brooks din 2002, *Robot* — constau dintr-un ansamblu de cincizeci și șapte de computere minuscule, fiecare îndeplinind un set limitat de sarcini ca răspuns la instrucțiuni simple transmise de alte unități. Un set de microcircuite controlează mișcarea înainte-înapoi a picioarelor, altul mișcarea în sus și în jos. Altele procesează datele de la senzorii de căldură, inclinometru și mustăți.

Dezvoltarea lui Genghis a urmat o abordare de tip *bootstrapping*. Niveluri succesive de performanță – statul în picioare, mersul, cățărarea, detectarea prăzii – au fost adăugate unul câte unul, fiecare fiind construit pe un nivel anterior deja funcțional. Această strategie empirică, care amintește de evoluția naturală, a reprezentat o îndepărtare radicală de abordările de procesare simbolică ale proiectării roboților, care au fost în centrul atenției inteligenței artificiale încă din

vremea lui Alan Turing. Genghis navighează și îndeplinește sarcina care i-a fost atribuită fără un controler central. În loc să încerce să construiască un plan intern al lumii înconjurătoare, robotul răspunde într-o manieră pragmatică la stimulii individuali pe măsură ce aceștia apar. Nimic din interiorul lui Genghis nu reprezintă o intenție de a urma ceva sau o strategie prin care ar putea fi atins. Apariția motivației și a intenției rezultă pur și simplu din activitatea oarbă și autonomă a unei colecții de microcircuite.

Un alt robot din seria MIT, Kismet, este un cap umanoid care, la fel ca Lucy, este proiectat să interacționeze la nivel personal cu oamenii. Imaginile arată un ansamblu de piese mecanice, optice și electronice goale, care par abandonate, cu o pereche de ochi albaștri uriași acoperiți cu pleoape din folie argintie, sprâncene expresive (bucăți de covor) și o gură mobilă cu buze din tuburi de cauciuc roșu. Camerele sunt amplasate în spatele globilor oculari asemănători celor umani și sunt ascunse în locul unde ar fi nasul lui Kismet. Microfoanele servesc drept urechi, iar capul conține un giroscop. Servomotoarele îi permit lui Kismet să-și miște gâtul liber și să-și rotească ochii în orice direcție. Ea generează expresii faciale, deschide și închide maxilarele și își mișcă buzele, sprâncenele și urechile. Kismet este capabilă să emită un set limitat de vocalize: nu vorbire propriu-zisă, ci mai degrabă un fel de bâlbâit de copil, adaptat la diferite stări de spirit. Procesele sale „mentale” nu sunt asigurate de un „creier” situat în locul obișnuit, ci de un grup de computere externe. Acestea procesează semnale vizuale și auditive în timp real, controlează atenția vizuală și mișcările ochilor și gâtului și generează sunete vocale expresive. Arhitectura sistemului său, afișată pe site-ul web al Cynthiei Breazeal, creatoarea și îngrijitoarea sa, este organizată în blocuri funcționale. Acestea „orientează ochii și capul” și efectuează „extragerea trăsăturilor”, ”atenția” și „actele vocale”, precum și procese aparent de nivel superior, cum ar fi „emoția” și „motivația”.

Clipurile video în care Kismet interacționează cu un om o arată privind cu interes chipul din fața ei. În timp ce interlocutorul ei vorbește, Kismet pare să asculte cu atenție și să reacționeze în mod animat la tonul vocii, dacă nu chiar la sensul cuvintelor. Ea clipește seducător din pleoapele argintii, se apleacă în față cu urechile ciulite, ca și cum ar vrea să prindă fiecare cuvânt, privește cu gura căscată de surprindere sau se retrage ca și cum ar fi amenințată. Când omul termină de vorbit, Kismet continuă ritmul conversației cu un bâlbâit aparent semnificativ, care reflectă timbrul emoțional. Lăsată singură, Kismet exprimă plictiseală și caută în împrejurimi surse de stimulare, concentrându-se pe orice îi atrage interesul, în special pe un om din apropiere. Contactul continuu cu un om pare să dezvolte abilitățile lui Kismet. Se spune că persoanele care interacționează cu ea adoptă rolul de profesor sau îngrijitor, ghidându-i dezvoltarea așa cum ar face cu un copil. Pentru un observator extern, totul pare convingător de uman.

O aplicație mai pragmatică a roboților poate fi găsită în domeniul cercetării biologice, în special în studiul comportamentului animalelor. Insectele sunt adesea obiectul acestei munci, cu modelarea sub formă de mașină a percepției vizuale la molii și muște, localizarea cântecelor specifice speciei de către greierii femele, urcarea gândacilor de bucătărie și reacția de fugă a greierilor la o rafală bruscă de vânt (ca și cum ar fi un prădător iminent). Guy Theraulaz, un biolog francez care lucrează în Toulouse, a demonstrat că caracteristicile importante ale construirii cuiburilor de către insectele coloniale, cum ar fi furnicile și termitele, sunt rezultatul unor reguli simple. Dacă fiecare furnică urmează astfel de reguli, ca și cum boabele de nisip ar fi rare, ridică una și TRANSPORTĂ și DACĂ GRĂUNȚELE DE NISIP SUNT ABUNDENTE, ARUNCĂ CEL PE CARE ÎL TRANSPORȚI și, de asemenea, răspunde la indicii spațiale precum o sursă difuză de feromoni, atunci pot rezulta structuri la scară largă. Construcția elaborată a cuiburilor de termite superb ventilate de către un număr mare de unități care se mișcă autonom este un exemplu a ceea ce a fost denumit „inteligența roiului”.

Și vertebratele au fost modelate. O echipă internațională de cercetători condusă de Auke Ijspeert din Lausanne a folosit o salamandră robotizată ca animal de testare pentru a analiza tranziția de la înot la târâre. Măduva spinării amfibienilor conține lanțuri de centre oscilatorii — grupuri de celule nervoase care produc activitate ritmică și determină contracția musculară locală. Un set de oscilatoare produce unde în formă de **S** ale contracțiilor musculare care se propagă de la cap la coadă și sunt responsabile de înot. Un al doilea set, asociat cu cele patru membre, forțează

oscilațiile în unde staționare, adică cele care se deplasează dintr-o parte în alta, dar nu se propagă, producând astfel mișcări diagonale opuse ale membrelor.

Pentru a testa ideile lor despre modul în care cele două lanțuri sunt cuplate, Ijspeert și colegii săi au construit un robot de 85 de centimetri lungime, pe care l-au numit *Salamander robotica*, echipat cu patru picioare rotative și șase articulații mobile de-a lungul corpului. Oscilațiile din centre erau acționate la viteze diferite (la animalul real, aceste semnale provin din mezencefal), iar motoarele electrice instalate de-a lungul corpului răspundeau. În concordanță cu modelele lor matematice, cercetătorii au descoperit că nivelurile scăzute de activitate din „mezencefal" produceau mișcarea relativ lentă a mersului. Pe măsură ce nivelul de stimulare creștea, avea loc o tranziție bruscă: mersul înceta și urma o mișcare mai rapidă de înot. Asemănarea strânsă dintre răspunsurile robotului și cele ale animalului real nu numai că a susținut modelele de control neural, dar a sugerat și modul în care ar fi putut apărea locomoția terestră în timpul evoluției vertebratelor. Ei sugerează că mersul ar fi putut apărea prin modificarea și adăugarea de straturi la un circuit neuronal mai primitiv pentru înot, mai degrabă decât prin evoluția unui circuit complet nou.

Ce putem spune despre robotul *Salamander*? Puneți-l într-un mic rezervor cu apă și va înota dintr-o parte în alta, aparent încercând să scape. Puneți-l în apele puțin adânci ale Lacului Geneva și va înota până la mal și se va îndrepta către plajă într-un mod convingător, specific reptilelor. Potrivit lui Ijspeert și colegilor săi, modelul semnalelor electrice care determină mișcările robotului *Salamander* este foarte similar cu cel care trece prin măduva spinării unei salamandre vii. Dar asemănarea se oprește aici. Semnalele se propagă de-a lungul firelor metalice, sunt deviate de comutatoare electrice și activează motoare electrice. Acest robot nu are ochi, urechi, simț al mirosului sau al tactil. Apendicele care îi servesc drept membre sunt simple extensii din plastic în formă de păstăi, lipsite de piele, sânge, nervi și mușchi. Ele nu pot simți asperitatea, temperatura, mișcarea; nu sunt capabile să crească și să se repare singure. Aceste organisme surogat sunt doar modele în adevăratul sens al cuvântului: reprezentări simplificate concepute pentru a facilita calculele și predicțiile.

Creatorii lui Lucy, Genghis și Kismet au o atitudine mai ambivalentă. În descrierea software-ului folosit pentru Genghis, Rodney Brooks îl numește o colecție de unități de calcul autonome simple care, "atunci când sunt puse împreună și în contextul robotului fizic, au dat viață acelui obiect inanimat. A depășit granița dintre viu și neviu". Remarcând faptul că Genghis părea să aibă intenții care nu erau reprezentate în interiorul său, Brooks se întreabă dacă intențiile și motivațiile animalelor reale ar putea apărea în mod similar ca funcții distribuite ale unităților autonome. Robotul Kismet, mult mai avansat din punct de vedere computațional, poate angaja un om într-un dialog care, din exterior, pare a fi semnificativ. Site-ul web *BreazeaPs* descrie Kismet ca un „sistem altricial" – o entitate, adică născută sau eclozată într-o stare imatură, esențial neajutorată – „similară în spirit cu un copil uman" și declară că scopul proiectului său este de a învăța robotul abilități sociale și de comunicare. Dar nimeni nu a spus vreodată că Kismet înțelege cu adevărat ce se întâmplă: nu există dovezi că recunoaște fețele, analizează vorbirea sau experimentează cu adevărat emoțiile pe care le simulează. Așadar, nu sunt sigur de rațiunea ei de a exista. Este aceasta de a recrea într-o mașină motivații și emoții umane? Sau Kismet este un vehicul pentru studierea reacțiilor umane, un instrument psihologic pentru a învăța cum oamenii își modelează subtil vorbirea și mișcările atunci când se confruntă cu un robot?

În altă parte, Brooks își exprimă îndoielile. Deși Genghis este inteligent, recunoaște el, este totuși extrem de inadecvat în comparație cu performanța unei insecte reale. În general, Brooks ajunge la concluzia că, în ciuda tuturor progreselor uriașe pe care el și alții le-au făcut, încă nu suntem capabili să construim mașini cu proprietățile organismelor vii. El concluzionează că lipsește ceva: un fel de matematică sau calcul încă nedefinit.

> *Poate că ne-a scăpat tuturor un principiu organizatoric al sistemelor biologice sau un adevăr general despre acestea? Poate că există o modalitate de a privi sistemele biologice care va pune în lumină o necesitate inerentă în anumite aspecte ale interacțiunilor dintre părțile lor, care lipsește complet din sistemele noastre artificiale. Acest lucru ar putea*

fi interpretat ca fiind un elixir al vieții sau ceva similar, dar nu sugerez că trebuie să ieșim din domeniile actuale ale matematicii, fizicii, chimiei sau biochimiei. Mai degrabă sugerez că, poate, în acest moment pur și simplu nu înțelegem și că este necesară o schimbare fundamentală în modul nostru de gândire pentru a putea construi sisteme artificiale care să aibă nivelurile de inteligență, interacțiuni emoționale, stabilitate și autonomie pe termen lung și robustețe generală pe care le-am putea aștepta de la sistemele biologice. Din respect pentru metafora elixirului, prefer să cred că, poate, în prezent ne lipsește sucul vieții.

Din câte pot vedea, zece ani mai târziu, încă ne aflăm în același punct. În ciuda tuturor minunăților pe care le realizează roboții actuali – mersul, vorbitul, menajul, construirea de mașini, distracția copiilor, îngrijirea persoanelor vârstnice –, în ciuda abilităților lor uimitoare, supraomenești, de a calcula numere, juca șah, stoca date, analiza secvențe și afișa grafice... ei încă nu sunt ca noi. Specialiști excelenți, capabili să facă un singur lucru extrem de bine, roboții și creierele lor computerizate nu au adaptabilitatea și abilitățile generaliste de auto-regenerare ale organismelor vii. Mai presus de toate, le lipsește ceva ce posedă chiar și cel mai simplu organism: capacitatea de supraviețuire independentă în lumea reală.

Deci, ce ar putea fi acest suc lipsă? Cea mai evidentă diferență, sugerată de cuvântul „suc", este că ființele vii sunt alcătuite din materiale moi, umede, pe bază de carbon, spre deosebire de siliciul și metalul dur și uscat din computere și roboți. Ființele vii utilizează o formă diferită și unică de chimie care le permite să se regenereze prin reproducerea corpurilor lor folosind materiale de bază disponibile în mod obișnuit. Cu siguranță, aceasta este o parte a răspunsului: un stimulator cardiac sau o proteză pot îndeplini o anumită funcție umană la fel de bine, sau chiar mai bine în anumite privințe, decât echivalentul lor uman. Dar aceste structuri inanimate nu cresc și nu se repară singure. Ele nu se adaptează la circumstanțele în schimbare în același mod ca structurile naturale. Orice încercare de a egala organismele în această privință ar necesita mașini capabile să extragă minereuri, să extragă metale și siliciu, să rafineze, să macine, să tragă piese, să aibă echivalentul unei linii de asamblare din fabrică plus o instalație de înaltă tehnologie pentru producția și asamblarea microcipurilor, toate alimentate cu energie solară sau altă formă de energie ușor accesibilă — ceea ce este evident inutil.

Și apoi mai este și problema chimiei. Ce ar fi necesar pentru a reproduce într-un dispozitiv creat de om miile de reacții chimice pe care fiecare celulă vie le efectuează în fiecare secundă a existenței sale? Este adevărat că harta generală a evenimentelor biochimice dintr-o celulă a fost trasată și că multe dintre etapele și procesele sale individuale pot fi efectuate în afara unei celule vii. Zaharurile și aminoacizii pot fi produși și modificați; molecule mari, precum proteinele, ARN-ul și ADN-ul, pot fi sintetizate din precursori moleculari mici. Dar singura modalitate fezabilă de a reproduce procese întregi, cum ar fi metabolismul, fosforilarea oxidativă sau sinteza proteinelor într-o eprubetă, este utilizarea moleculelor deja produse de celule. Realizările biologiei sintetice contemporane se bazează pe manipularea celulelor și moleculelor biologice existente. Nu numai că biologii sunt incapabili în prezent să producă enzimele, membranele și organitele necesare pentru aceste procese, dar încă nu înțeleg pe deplin cum funcționează sau cum sunt asamblate.

Dar s-ar putea să spuneți că acestea sunt probleme secundare. Nu vă interesează mașinile care se autoreplică sau metabolizează zaharuri. De ce v-ar interesa? În principiu, ați putea fabrica câți roboți doriți și le-ați putea furniza toată energia de care au nevoie. Nu, întrebarea crucială este dacă – sau, mai degrabă, când – oamenii vor construi mașini din oțel și siliciu care să le reproducă emoțiile și cogniția. Cultura noastră este impregnată de povești fictive despre roboți conștienți, precum cei creați de Isaac Asimov la începutul anilor 1940: „*RB-34 – cunoscut și sub numele de Herbie – ridică cele trei cărți grele din brațele ei și deschise una dintre ele la pagina de titlu: «Hm-m-m! Teoria hiperatomicii». El mormăi neclar pentru sine în timp ce răsfoia paginile și apoi spuse cu un aer absent: „Stați jos, dr. Calvin! O să-mi ia câteva minute*."

Cât de aproape suntem de a-l construi pe Herbie? Știm că atât creierul, cât și computerele funcționează pe bază de electricitate, ambele fiind alcătuite din miliarde de conexiuni. Ce face sau

simte fiecare dintre ele este o chestiune de model de activitate – ce altceva ar putea fi? În lumea *science fiction*-ului, trecerea de la unul la altul este trivială. Trebuie doar să copiezi schema de cablare din rețelele de axoni nervoși din creierul uman în circuitele cu semiconductori dintr-un computer. Ce te oprește?

DOUĂSPREZECE - Sucul

Estimările privind numărul de celule nervoase din creierul unui adult se ridică, de obicei, la aproximativ o sută de miliarde. Aceasta înseamnă 100.000.000.000 de entități autonome, fiecare dintre ele fiind o metropolă moleculară în sine. (Numărul celulelor gliale de susținere, despre care unii experți cred că contribuie la învățare și gândire, este de cinci până la zece ori mai mare.) Celulele nervoase, sau neuronii, au un corp celular care conține nucleul și numeroase extensii lungi și subțiri. De obicei, un axon lung conduce semnalele departe de corpul celular către celule țintă îndepărtate, iar multe dendrite ramificate mai scurte acționează ca niște antene sau mustăți, colectând semnale de la alte celule. Axonul se divide de obicei la capătul său îndepărtat în multe ramuri, fiecare terminându-se într-un loc specializat de contact, sau sinapsă. Fiecare sinapsă permite transportul semnalului către o celulă vecină - fie un alt neuron, fie o celulă musculară sau glandulară. Dendritele pot fi extrem de ramificate; în unele cazuri, un singur neuron poate primi până la 100.000 de intrări.

Semnalele nervoase iau forma unor impulsuri electrice numite potențiale de acțiune. Acest lucru este valabil în fiecare parte a creierului și a măduvei spinării și indiferent de informațiile transmise. Informațiile vizuale de la ochi, comenzile motorii către un mușchi, procesele mentale sunt toate transmise în același mod. Potențialele de acțiune depind de mișcările ionilor (atomi sau molecule mici care transportă o sarcină electrică) prin membranele celulare, acționate de pompe și canale formate din proteine. Datorită acestor mișcări ionice, interiorul unui axon este negativ în raport cu suprafața — există o tensiune electrică prin membrana celulară. Această tensiune este mică din punct de vedere electric, mai mică de 0,1 volți. Dar, deoarece apare pe o distanță atât de scurtă (grosimea membranei celulare), poate avea un efect asupra proteinelor din membrană. Când o celulă primește un semnal, unele dintre pompe își modifică rata de acțiune, iar interiorul devine tranzitoriu pozitiv. Se declanșează un flux de curent care continuă pe axon sub formă de undă. Potențialele de acțiune se deplasează mult mai lent decât electricitatea într-un fir de cupru: axonii groși pot conduce semnale la o sută de metri pe secundă, dar axonii subțiri și dendritele sunt mai lente.

Sinapsele sunt formate din două plăci paralele de membrană separate de un spațiu care, deși mic, acționează ca o barieră electrică. Potențialul de acțiune nu poate traversa acest spațiu: în schimb, declanșează eliberarea unei substanțe cunoscută sub numele de neurotransmițător — de obicei aminoacidul *glutamat*. Glutamatul este concentrat în cantități mari în organite sferice mici, legate de membrană, numite vezicule, situate la capătul axonului emițător. Când axonul se activează, aceste vezicule se deplasează către membrana de pe o parte a sinapsei (partea presinaptică), intră în contact, se deschid și eliberează conținutul lor. Difuzându-se peste spațiul liber, *glutamatul* declanșează un al doilea semnal electric, de data aceasta în celula receptoare.

Pare o aranjare bizară: de ce nu există pur și simplu o conexiune electrică? Răspunsul pare să fie, în primul rând, că sinapsa este o cale unidirecțională: permite trecerea semnalelor numai de la axonul presinaptic la celula țintă, imprimând astfel o săgeată direcțională asupra fluxului de informații. În al doilea rând, aparatul sinapselor – veziculele, eliberarea lor, difuzia și captarea *glutamatului* – poate fi modificat, permițând astfel controlul puterii conexiunii. Fiind partea sistemului nervos care poate fi modificată cel mai ușor, sinapsa joacă cel mai important rol în procesul de învățare.

În cartea sa din 2004, *Machines Who Think*, Pamela McCorduck urmărește istoria computerelor. Ea afirmă că, încă de la început, a existat ideea că acestea sunt, într-un fel, similare creierului uman. Ideea exista deja, în mod tacit, în lucrarea din 1943 a lui McCulloch și Pitts, care reprezentau celulele nervoase prin elemente logice bazate pe computer. Ea a fost susținută și de lucrările matematicianului englez Alan Turing privind inteligența artificială. Dar, potrivit lui McCorduck, primul care a tras paralele interesante a fost John von Neumann. Într-o propunere de construire a unui computer mai mare și mai rapid, scrisă în 1945, von Neumann a făcut comparații directe între părțile computerului și sistemul nervos uman, folosind termeni precum memorie și

control şi referindu-se la neuronii senzoriali, motori şi asociativi. Ideile sale erau revoluţionare la acea vreme. Astăzi sunt banale, parte din viziunea noastră asupra lumii.

Paradoxal, suntem acum atât de familiarizaţi cu computerele electronice încât analogiile sunt mai des făcute în sens invers: funcţiile creierului sunt interpretate în mod obişnuit în termeni de computere. Acest aspect al **wetware**-ului există la un nivel superior proceselor computaţionale descrise în altă parte a acestei cărţi, dar există paralele interesante între cele două. Astfel, procesarea logică care la nivel molecular este realizată de molecule de proteine este, în creier, realizată de neuroni. Semnalele din interiorul unei celule sunt transportate prin difuzie, dar în creier se deplasează sub formă de semnale electrice. Relaţia dintre aceste două niveluri este şi mai interesantă dacă luăm în considerare dependenţa reciprocă dintre ele. Pentru că calculele creierului apar – sunt construite pas cu pas – din cele din celulele individuale. Moleculele de proteine, cu proprietăţile lor de comutare, sunt ingrediente esenţiale pentru potenţialele de acţiune din axoni. Proteinele transmit semnale prin sinapse; ele sunt microcircuitele care stochează amintirile.

O celulă nervoasă tipică are probabil 1.000 de sinapse pe suprafaţa sa (unele au mult mai multe), fiecare fiind un punct de conexiune cu o altă celulă nervoasă. Deci, dacă înmulţesc numărul de sinapse cu numărul de celule nervoase – 1.000 cu 100 de miliarde – ajung la 100 de trilioane (10^{14}) ca număr de sinapse într-un creier uman. Dacă fiecare sinapsă poate fi activă sau inactivă – cea mai simplă posibilitate – atunci fiecare va contribui cu un bit de informaţie. Capacitatea de stocare a creierului uman adult ajunge astfel la aproximativ 10^{14} biţi, sau 12,5 teraocteţi în terminologia informatică. Pentru comparaţie, aceasta este aproximativ cantitatea de informaţii conţinută în şaptesprezece mii de discuri CD-ROM sau capacitatea a zece biblioteci academice de dimensiuni medii.

Cât de rezonabilă este ipoteza „un bit, o sinapsă”? Câtă informaţie credeţi că poate stoca creierul uman? Desigur, este imposibil de măsurat, dar au existat estimări. Probabil că recordul maxim a fost estimat de von Neumann, care a prevăzut multe evoluţii în domeniul informaticii în cartea sa pionieră „*The Computer and the Brain*” (1958). Ce s-ar întâmpla, se întreba el, dacă creierul ar păstra o înregistrare completă a fiecărui semnal electric generat în decursul a şaizeci de ani? Calculele sale l-au condus la un număr uriaş, corespunzător unui volum de aproximativ 30 de miliarde de biţi de informaţii stocaţi per neuron — poate 100 de milioane de biţi pentru fiecare sinapsă. Evident, aceasta este o supraestimare exagerată. Nimeni nu crede cu adevărat că fiecare potenţial de acţiune din fiecare axon nervos este înregistrat pe parcursul unei vieţi.

La cealaltă extremă, există estimări practice privind cantitatea de informaţii pe care o stocăm şi o reţinem efectiv. În 1986, Thomas Landauer, de la Bell Communications Research, a analizat memoria umană ca şi cum ar fi fost o linie telefonică care transportă informaţii (el lucra la acelaşi institut care îl susţinuse pe Claude Shannon în lucrările sale de pionierat în teoria informaţiei). Landauer a testat 204 colegi de serviciu, gospodine locale şi studenţi de la Princeton în două sarcini: una implicând citirea concentrată şi cealaltă măsurând recunoaşterea imaginilor şi a altor materiale. După întârzieri cuprinse între câteva minute şi multe ore, subiecţii au fost testaţi pentru a vedea cât de mult îşi aminteau. Li s-a cerut să completeze cuvinte şterse aleatoriu dintr-un text vizualizat anterior sau să identifice imagini pe care le văzuseră înainte.

Concluzia acestui studiu a fost că oamenii stochează informaţii în memoria lor pe termen lung la o rată remarcabil de constantă de câţiva biţi pe secundă. Pe o durată de viaţă de şaizeci de ani, aceasta corespunde unei capacităţi de stocare de aproximativ 4 miliarde de biţi - considerabil mai puţin decât numărul total de celule nervoase disponibile. Pentru Landauer era clar că cantitatea de informaţii pe care o măsurase era o subestimare grosolană a capacităţii totale. El evalua memoria accesibilă în mod conştient, astfel încât testele sale ignorau capacitatea neuronală utilizată în întreţinerea internă, cum ar fi controlul bătăilor inimii, respiraţia, înghiţirea şi echilibrul chimic al organelor digestive. Ele nu ţineau cont de contabilitate, gestionarea bazelor de date şi controlul zgomotului, nesiguranţei şi deteriorării. Toate aceste funcţii necesită circuite neuronale şi, fără îndoială, sinapse modificabile.

Două estimări ale capacităţii de stocare a creierului situează conţinutul informaţional al unei sinapse undeva între o sută de milioane de biţi şi considerabil mai puţin de un bit — o diferenţă de

mărimea Marelui Canion. Nu putem face mai mult de atât? O altă abordare, mai în concordanţă cu perspectiva acestei cărţi, este să luăm în considerare structura unei sinapse tipice. Cât de mare este? Câte molecule conţine? Cât de diferite sunt sinapsele una de alta? Cum se schimbă ele în timp şi odată cu stocarea amintirilor?

Examinarea microscopică a unei secţiuni din cortex, partea principală şi cea mai distinctivă a creierului mamiferelor, relevă un tip de celule nervoase care depăşesc numeric toate celelalte. Cunoscute sub numele de celule piramidale, datorită formei corpului celular, acestea au fost detectate pentru prima dată în secţiuni subţiri de creier întărit chimic. La sfârşitul secolului al XIX-lea, medicul şi omul de ştiinţă italian Gamillo Golgi a descoperit o metodă de colorare a acestor secţiuni cu compuşi de argint. Din motive încă neînţelese pe deplin, metoda Golgi selectează câteva celule nervoase individuale dintr-o populaţie şi le colorează în întregime. Fiecare detaliu al formei celulei este desenat în negru intens pe un fundal translucid, uşor cremos. Celulele piramidale din creierul mamiferelor apar ca brazi pe versantul unui munte acoperit de zăpadă. Fiecare are o singură dendrită care se ridică spre suprafaţa corticală, unde produce ramuri laterale şi numeroase dendrite mai scurte care se răspândesc ca nişte rădăcini de la baza sa. Un singur axon lung se îndreaptă spre sud, plecând spre destinaţii sinaptice îndepărtate. Numărul şi întinderea dendritelor celulelor piramidale şi abundenţa lor în regiunile funcţiei mentale l-au determinat pe faimosul histolog Santiago Ramón y Cajal să le numească, într-un mod caracteristic viu, ”*cellules psychique*” — celulele psihice. Mai mult decât orice alt tip de celule nervoase, a sugerat Cajal, celulele piramidale surprind asocierea profundă dintre forma celulei, conectivitate şi funcţiile superioare ale sistemului nervos.

Pe cea mai mare parte a lungimii lor, dendritele piramidale sunt acoperite cu proeminenţe minuscule asemănătoare unor spini, fiecare având o lungime de câţiva microni. Pe o celulă piramidală umană tipică se găsesc peste zece mii de astfel de proeminenţe. Fiecare dintre ele este dovada vizibilă a existenţei unei sinapse – locul de contact între un axon provenit de la o altă celulă. Potenţialele de acţiune din axonul care soseşte intră în spin şi eliberează neurotransmiţătorul. Pe cealaltă parte a sinapsei, celula piramidală detectează neurotransmiţătorul difuzat şi generează un semnal electric. Acesta poate fi fie excitator — tinzând să producă potenţiale de acţiune în celula receptoare — fie inhibitor. Dar, deoarece sunt atât de numeroase, efectul fiecărui spin individual este destul de mic, iar rezultatul net asupra celulei în ansamblu este o sumă ponderată a acţiunilor lor individuale. O celulă piramidală pare a fi o unitate de calcul a cărei ieşire, sau rată de activare, este determinată de puterea şi poziţia tuturor sinapselor de pe suprafaţa sa.

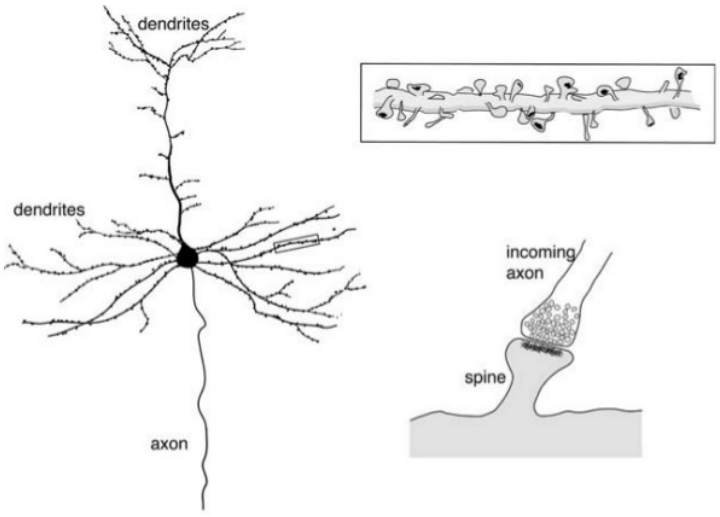


Fig. 12.1. Sinapse. O celulă nervoasă piramidală tipică din creierul unui mamifer este prezentată în stânga, aşa cum apare în preparatele colorate cu argint. Numeroase dendrite ramificate sunt acoperite cu proeminenţe sau spini asemănători unor spini (dreapta sus), fiecare fiind locul de conexiune, sau sinapsă, cu o altă celulă nervoasă. Detaliile unei singure sinapse sunt prezentate în dreapta jos.

Pentru a observa mai îndeaproape o sinapsă, trebuie să vizualizați secțiuni subțiri ale creierului la o mărire mai mare într-un microscop electronic. Acum, simplitatea frumoasă a colorării cu argint se pierde, iar țesutul se revelează ca un amestec inelegant de profile celulare contigue și confuze. Cu experiență și răbdare, însă, axonii și sinapsele pot fi localizate în acest amestec. Sinapsele arată ca niște rodii miniaturale pline de vezicule membranare minuscule, fiecare fiind un mic recipient plin cu aminoacidul *glutamat*, neurotransmițătorul, gata să fie eliberat din axon în timpul excitației electrice. Lângă fiecare terminal axonal se află coloana dendritică — capătul receptor al sinapsei. Distanța este mică — aproximativ douăzeci de nanometri — care poate fi comparată cu grosimea membranei celulare (aproximativ șapte nanometri) sau cu dimensiunea unei proteine globulare tipice, cum ar fi actina (cinci nanometri).

Este curios să realizăm, în lumina capitolelor anterioare, că un spin dendritic are aproximativ aceeași dimensiune ca o bacterie. Mai mult, membrana fiecărui spin conține o placă plată, aproximativ discoidală, de proteine, densitatea postsinaptică, similară ca dimensiune cu grupul de receptori de chimiotaxie. Ambele structuri sunt, de asemenea, implicate în detectarea chimică a moleculelor mici din afara celulei, dar aici se termină asemănarea.

Densitatea postsinaptică a unui spin dendritic este mult mai complicată. Ea conține aparatul pentru detectarea și procesarea impulsurilor de *glutamat* și include mai mult de două sute de tipuri de proteine. Dispunerea lor spațială nu este înțeleasă în detaliu, dar este cu siguranță elaborată și probabil capabilă de variații extinse. Combinațiile de microscopie de înaltă rezoluție și sonde moleculare sugerează existența unei rețele sau matrice de proteine fibroase chiar sub membrana plasmatică. Atașată la această schelă și proeminând în regiunea citoplasmatică a spinului se află o suprastructură neregulată (sau substructură, în funcție de punctul de vedere) construită din proteine de semnalizare. O caracteristică evidentă este o colecție de aproximativ douăsprezece stâlpi cilindrici formați dintr-o proteină remarcabilă numită proteină *kinază* activată de *calmodulină* sau *CamII kinază*.

Prima și cea mai importantă cerință pentru sinapsă este să acționeze ca un comutator. Porțiunea presinaptică — aparținând axonului — primește mai întâi potențialul de acțiune. Când se întâmplă acest lucru, mica diferență de tensiune de-a lungul membranei plasmatice, de obicei de șaizeci **mV**, cu interiorul negativ, este redusă tranzitoriu. Dacă această schimbare este suficient de mare, canalele din membrană se deschid, iar ionii de calciu inundă terminusul axonului. Creșterea ionilor de calciu declanșează mișcarea veziculelor către membrana presinaptică, unde se contopesc, se deschid și își varsă conținutul de *glutamat* în fanta sinaptică. Trecând prin spațiul minuscul în câteva milisecunde, moleculele de *glutamat* eliberate se leagă de receptori specifici din membrana celulei receptoare.

Legându-se de receptorii din partea postsinaptică, *glutamatul* provoacă activarea — adică o schimbare a formei moleculare a receptorilor — și declanșează semnalizarea intracelulară în coloana dendritică. Membrana plasmatică a celulei receptoare devine, de asemenea, depolarizată, creând un semnal electric care contribuie la activarea celulei. Activarea receptorilor declanșează, de asemenea, cascade de reacții de semnalizare în celula postsinaptică. Natura și amploarea acestor semnale, precum și modificările pe care le provoacă, sunt influențate de mărimea și frecvența eliberării *glutamatului*.

Nu toate potențialele de acțiune care ajung la sinapsă au același efect. La fel ca valurile pe malul mării, fluctuațiile de tensiune ajung cu forme similare, dar nu identice; efectul lor cumulativ depinde de cât de aproape sunt unele de altele. O serie de potențiale de acțiune apropiate provoacă o depolarizare relativ mare a membranei, ducând la o eliberare mai mare de *glutamat* în sinapsă. Efectele la capătul receptor vor fi corespunzător mai mari: o oscilație mai mare a tensiunii membranei celulei receptoare, o șansă mai mare de declanșare a unui potențial de acțiune. Există, de asemenea, dovezi că sinapsa are șanse mai mari de a deveni mai puternică dacă celula receptoare se activează în același timp — un element crucial în multe teorii ale învățării.

Poate că cea mai importantă caracteristică a creierului animalelor superioare este capacitatea lor de a învăța. Circuitele neuronale ale unui nou-născut, formate prin procesele autonome de

dezvoltare şi diferenţiere celulară din uter, oferă o *tabula rasa* către lume. După naştere, senzaţiile şi experienţele din mediul înconjurător inundă creierul, modelând conexiunile dintre celulele nervoase şi, prin urmare, răspunsurile copilului în creştere. În această perioadă se nasc unele celule nervoase noi, iar multe altele mor, fiind inutile. Dar cele mai răspândite şi mai profunde schimbări au loc la nivelul sinapselor. Acestea continuă să se adauge, să se piardă sau să-şi modifice intensitatea pe tot parcursul vieţii.

Evident, modificările sinapselor alterează conexiunile dintre celulele nervoase — modifică circuitul neuronal. Dar cum pot celulele din creier să ştie care dintre miile de sinapse să le modifice şi în ce măsură? Psihologul canadian Donald Hebb a propus ceea ce este considerat încă cea mai plauzibilă strategie în cartea sa din 1949, *Organization of Behavior.* ”*Când un axon al celulei **A** este suficient de aproape pentru a excita o celulă **B** şi participă în mod repetat sau persistent la activarea acesteia, are loc un proces de creştere sau o schimbare metabolică în una sau ambele celule, astfel încât eficienţa celulei **A**, ca una dintre celulele care activează celula **B**, este crescută*.”

Reţineţi că prescripţia lui Hebb nu implică acţiunea la distanţă; el a fost foarte categoric în privinţa asta. Cele două celule ale sale, A şi B, erau deja legate printr-o sinapsă, probabil conectându-se în timpul creşterii proceselor nervoase în timpul dezvoltării. Aproximativ 50% din sinapsele din creierul unui nou-născut sunt „silenţioase” — nu au nicio funcţie detectabilă. Aşadar, dacă doriţi, vă puteţi imagina sinapsele neutilizate anterior devenind mai mari şi căpătând o voce datorită activării simultane a două celule nervoase deja în contact.

Gândiţi-vă la un câine dintr-un experiment pavlovian, antrenat să saliveze când sună un clopoţel. Multe celule nervoase vor participa la acest nou reflex, dar circuitul final trebuie construit pas cu pas prin întărirea sinapselor dintre celulele contigue. Să presupunem, de exemplu, că celula nervoasă **A** se activează de fiecare dată când sună clopoţelul, iar celula nervoasă **B** se activează când câinele salivează. Să presupunem, în plus, că, din motive complet externe sistemului nervos al câinelui, ori de câte ori sună clopoţelul, se produce hrană. Noi ştim, desigur, că experimentatorul provoacă această coincidenţă temporală. Dar creierul câinelui ştie doar că celula **A** şi celula **B** se activează repetat cam în acelaşi timp. Nu contează – cu condiţia să urmeze regula prescrisă de Donald Hebb (sau ceva similar – există numeroase posibilităţi de rafinare a mecanismului de bază), atunci conexiunile dintre **A** şi **B** vor deveni mai puternice. Activitatea se intensifică, iar câinele salivează la auzul clopoţelului, chiar şi în absenţa hranei.

Puteţi merge mai departe. Mecanismul de bază al transmisiei sinaptice oferă o teorie plauzibilă despre modul în care ar putea funcţiona o astfel de sinapsă Hebbiană. Să presupunem că, atunci când sună clopoţelul, celula **A** declanşează un potenţial de acţiune. Unda de excitaţie electrică se propagă de-a lungul axonului său şi ajunge la sinapsa cu celula **B**. Acum este necesar ca această sinapsă să detecteze FAPTUL CĂ CELULA **A** ŞI CELULA **B** SUNT ACTIVE ÎN ACELAŞI TIMP şi, dacă acesta este cazul, SĂ MĂRESCĂ SINAPSA ŞI SĂ O FACE MAI EFICIENTĂ.

Cum ar putea îndeplini aceste două sarcini? Ei bine, pentru a începe cu detectarea coincidenţelor, pare logic că receptorii sinapselor dintre celula **A** şi celula **B** vor fi cruciali. Ştiţi că aceştia se leagă de *glutamatul* eliberat în fanta sinaptică, înregistrând astfel faptul că celula **A** s-a activat. Ştiţi, de asemenea, că aceştia sunt încorporaţi în membrana celulei **B**, astfel încât sunt poziţionaţi ideal pentru a citi tensiunea membranei acesteia.

Şi, după cum probabil aţi ghicit, receptorul îndeplineşte într-adevăr aceste specificaţii. Cel puţin, un tip specific de receptor de *glutamat* o face (sinapsele au mai multe tipuri diferite). Această proteină generează un semnal numai atunci când sinapsa se activează, eliberând *glutamat*, iar celula receptoare transportă, de asemenea, un semnal electric. Un semnal de *glutamat* în sine nu este suficient.

În condiţii de repaus, gura receptorului este blocată de ioni de magneziu. Aceşti ioni încărcaţi pozitiv, abundenţi în fluidul din jur, sunt atraşi de membrană de tensiunea care o traversează (interiorul membranei este negativ). Dar dacă tensiunea membranei este redusă deoarece celula nervoasă receptoare se activează, ionul de magneziu care blochează este eliberat. Un receptor legat de *glutamat* devine acum activ şi declanşează o serie de evenimente, începând cu

un aflux de ioni de calciu în celula receptoare. Aceştia inundă coloana vertebrală sinaptică şi declanşează schimbări care duc la o întărire a sinapselor.

Dar gândiţi-vă la ceea ce tocmai am spus. Receptorul de *glutamat* – o proteină inserată în membrană – detectează două caracteristici ale mediului înconjurător. Detectează atât aminoacidul *glutamat* eliberat din celula **A**, cât şi o tensiune membranară scăzută în celula **B**. Numai când ambele condiţii sunt îndeplinite, receptorul devine activ şi generează un semnal. Deci, în esenţă, această proteină efectuează un calcul simplu – o funcţie booleană AND. Este încă un comutator proteic, la fel ca celelalte pe care le-am descris în capitolul 3. Din nou, o moleculă proteică leagă două funcţii distincte în celulă.

Receptorul de *glutamat* este uşor diferit de exemplele anterioare, în sensul că una dintre cele două intrări ale sale este de natură electrică. Cu toate acestea, el trebuie să fi dezvoltat seturi de aminoacizi pentru a detecta această schimbare de tensiune. Trebuie să reţină sau să elibereze ionul de magneziu blocant, în funcţie de mărimea tensiunii de-a lungul membranei. Schimbarea de tensiune este un semnal de intrare, iar *glutamatul* eliberat în fanta sinaptică este celălalt. Ieşirea semnalează declanşarea simultană a două celule contiguă. Coincidenţa acestor două evenimente este crucială pentru stabilirea legăturilor funcţionale în creierul animalelor superioare – prima cerinţă pentru ca învăţarea să aibă loc.

Din nou, există o rezonanţă între celulele individuale şi organismele superioare. Comutatoarele proteice care leagă două funcţii se află în centrul circuitului molecular al unei bacterii sau al unei *amoebe*. Acum puteţi observa că, la animalele superioare, inclusiv la oameni, asocierea dintre stimul şi răspuns în timpul învăţării are, în esenţă, aceeaşi bază moleculară. Învăţarea şi, prin extensie, asocierea mentală a ideilor şi gândurile noastre cele mai intime sunt construite din schimbări subtile ale proteinelor. La fel ca în cazul foamei şi respiraţiei, un proces molecular fundamental în celulele individuale reapare la un nivel mult mai înalt într-un organism multicelular.

Mai trebuie să explic a doua etapă a învăţării. Cum face ca activarea receptorilor să întărească şi să eficientizeze sinapsa? Cum se transformă un eveniment trecător – coincidenţa temporală între celula **A** şi celula **B**, clopoţelul şi saliva – într-o amintire de lungă durată? Unul dintre răspunsurile cele mai plauzibile la această întrebare implică o proteină deja menţionată, *CamII kinaza*. Această enzimă remarcabilă, abundentă în spinul dendritic al celulei receptoare, este activată de influxul brusc de ioni de calciu. Apoi adaugă grupuri de fosfat la proteinele ţintă din vecinătatea sa, declanşând astfel o cascadă de schimbări biochimice, similare în principiu cu cele implicate în metabolismul glucozei într-o celulă hepatică sau în chimiotaxia unei bacterii.

Dar *CamII kinaza* se distinge prin natura subtilă şi reflexivă a activităţii sale. Printre numeroasele sale ţinte, această enzimă adaugă şi grupuri fosfat la ea însăşi. Mai mult, dacă obţine suficienţi fosfaţi în acest fel, devine ireversibil activă, dincolo de creşterea şi scăderea scurtă a ionilor de calciu. Cu alte cuvinte, enzima acţionează ca un comutator care, odată activat, rămâne pornit pentru totdeauna... *epitomul* unei molecule de memorie. O sinapsă care conţine molecule de *kinază CamII* active în mod persistent devine mai sensibilă şi oferă un răspuns mai puternic. Ea dobândeşte noi proteine, cum ar fi un al doilea tip de receptor de *glutamat* care se activează la fiecare puf de *glutamat*. Sinapsa devine mai mare şi mai complicată ca formă.

Puteţi înţelege de ce cercetătorii din domeniu sunt entuziasmaţi de *kinaza CamII*. Aceasta devine activă (adaugă fosfaţi) numai într-o sinapsă care a înregistrat o creştere semnificativă a calciului intracelular. Acest lucru se întâmplă numai atunci când ambii parteneri ai sinapselor, celula **A** şi celula **B**, sunt active în acelaşi timp. Din acel moment, cu condiţia ca semnalul de calciu să fie suficient de puternic, *kinaza CamII* rămâne activă. Orice grupuri de fosfaţi care se pierd întâmplător prin acţiunea unei fosfataze sunt înlocuite rapid prin auto-remediere, o subunitate a enzimei acţionând asupra vecinului său.

În mod uimitor, starea activă poate fi păstrată luni de zile, chiar ani, mult peste durata de viaţă naturală a proteinelor. Ţesutul corpului meu este supus unui proces continuu de deteriorare chimică prin procese precum oxidarea şi radiaţiile. Proteinele vechi şi deteriorate sunt eliminate,

degradate şi înlocuite cu molecule nou formate la o viteză surprinzător de mare. Majoritatea proteinelor dintr-un adult se reînnoiesc la fiecare două-trei săptămâni, iar unele o fac în mai puţin de douăzeci şi patru de ore. Dar dacă este aşa, cum pot stoca amintiri pe termen lung? Îmi pot aminti evenimente care au avut loc acum jumătate de secol; ce structură bazată pe proteine ar putea dura atât de mult?

Un posibil răspuns la această enigmă vine din natura cooperativă a maşinii *CamII kinazei*. O subunitate pierdută prin procesul inevitabil de degradare şi înlocuire va fi înlocuită cu una nouă, care se difuzează din locul de sinteză şi se strecoară la locul ei ca un căţeluş care se alătură din nou echipei sale. Iniţial, acest nou venit va fi inactiv, deoarece toate proteinele sunt produse într-o stare naivă, nemodificată. Dar dacă complexul proteic în ansamblu este activ, atunci nou-venitul va adopta rapid aceeaşi stare, primind grupuri fosfat de la vecinii săi. În acest fel, micul fragment de memorie codificat de acea *kinază CamII* este păstrat: memoria va dura mai mult decât moleculele din care este compusă.

Există dovezi solide care susţin această teorie. Nu numai că *kinaza Cam II* are o localizare adecvată în sinapsă şi o activitate corespunzătoare, dar şoarecii mutanţi cu *kinaza Cam II* defectă sau fără aceasta par incapabili să stocheze amintiri, în special amintiri spaţiale. Deosebit de frapantă este o enzimă mutantă incapabilă să adauge un grup fosfat într-o anumită locaţie de pe suprafaţa sa. Un şoarece purtător al acestei mutaţii şi plasat într-un rezervor umplut cu apă (un test utilizat frecvent pentru învăţare) nu reuşeşte în mod repetat să găsească o platformă scufundată pe care să se aşeze: se comportă exact ca un animal care şi-a pierdut capacitatea de a stoca amintiri spaţiale.

Deci, poate că am găsit ceea ce căutam? Ar putea fi oare ca *kinaza Cam II* din fiecare sinapsă să fie analogă cu un tranzistor dintr-un circuit imprimat... care conţine un bit elementar de informaţie?

Ei bine, din moment ce există în două stări bine definite, activă şi inactivă, o singură moleculă de kinază Cam II ar putea, în principiu, să servească drept comutator boolean (deşi ar fi zgomotoasă şi imperfectă). Dar apoi, dacă privesc sinapsa ca un întreg, îmi dau seama că are o structură mult mai bogată. O sinapsă este mult mai mult decât un singur comutator boolean.

Pentru început, nu există o singură moleculă de *kinază Cam II* în fiecare sinapsă, ci aproximativ o duzină. Acţionând independent, fiecare ar putea, în principiu, să acţioneze ca un comutator – să stocheze un bit separat de informaţie, dacă vreţi. Dar, deoarece sunt încorporate în acelaşi grup de proteine şi asociate cu alte proteine de semnalizare, ar putea funcţiona împreună. Ar putea, de exemplu, să coopereze pentru a amplifica semnalele şi a le face mai uşor de detectat şi de măsurat (aşa cum am descris pentru chimiotaxia bacteriană). Ar putea creşte fiabilitatea şi longevitatea.

Cercetătorii în domeniul neurologiei recunosc că, în prezent, nu au o idee clară despre calculele care pot fi efectuate de o singură sinapsă. Potenţialele de acţiune ajung la sinapsă, iar tensiunea membranei dendritei receptoare de pe cealaltă parte a sinapsei creşte şi scade. Însă există o multitudine de variaţii posibile în aceste fluctuaţii. Potenţialele de acţiune pot apărea în momente imprevizibile, la distanţe diferite unele de altele, cu înălţimi şi forme de undă diferite. Sinapsa în care intră este un spaţiu complicat ocupat de vezicule, filamente şi membrane. Acolo se află sute de proteine, asociate cu structuri sau difuzându-se liber în soluţie. Fiecare dintre aceste proteine este, după cum am văzut, potenţial capabilă să existe în mai multe stări chimice diferite şi să interacţioneze în numeroase moduri cu vecinii săi. Dimensiunea, poziţia şi momentul precis al eliberării *glutamatului* sunt probabil sensibile la peisajul molecular precis. Iar capătul receptor al sinapsei din spinul dendritic este, dacă se poate spune aşa, mai bogat în diversitate moleculară.

Sincronizarea este, de asemenea, crucială. Procesele ritmice sunt omniprezente în creier, după cum relevă înregistrarea electroencefalografică a undelor cerebrale. Deşi opiniile cu privire la importanţa acestor ritmuri diferă, unii experţi consideră că oscilaţiile sunt cruciale pentru funcţiile mentale, inclusiv învăţarea. O teorie susţine, de exemplu, că neuronii care se activează sincron sunt legaţi între ei într-un sens semantic, asociat cu acelaşi concept. Aşadar, ar putea fi important ca o sinapsă să poată detecta decalajele de timp şi frecvenţele. Chiar şi o singură *kinază Cam II* poate

distinge între frecvențele schimbării calciului. Nu este dificil să ne imaginăm un circuit molecular care ar conduce la întărirea unei sinapse dacă aceasta ar primi impulsuri la o anumită frecvență.

Fiecare celulă nervoasă are mii de sinapse. Celulele piramidale mari pot avea zeci de mii. Așadar, o singură celulă nervoasă din creierul tău este foarte complexă. De fapt, din orice punct de vedere practic, ea trebuie să fie la fel de complexă ca orice celulă liberă. Fiecare dintre celulele tale piramidale are la fel de multe tipuri diferite de molecule proteice aranjate în structuri la fel de complexe ca orice *amoebă* sau *stentor* — ba chiar mai multe. Celulele umane au mai multe gene și sunt, de asemenea, mai bogate în mecanisme de variație genetică decât organismele situate mai jos pe scara evoluției. De fapt, din motive pe care le puteți ghici, *splicarea* alternativă a ARN-ului și modificarea proteinelor sunt exprimate cel mai exuberant în creierul mamiferelor.

Așadar, aveți toate motivele să vă așteptați ca celulele piramidale să fie capabile de răspunsuri și comportamente extrem de individuale. Amintiți-vă cum organismele unicelulare vânează hrană, răspund la lumină și reacționează la sunet (cel puțin la vibrații) și temperatură. Gândiți-vă la răspunsurile elaborate de evitare pe care le afișează *stentorul* când întâlnește un stimul nociv, cum se răsucește, se ghemuiește și, în cele din urmă, se eliberează, cum înoată în căutarea unui nou loc și își stabilește o nouă casă, cum se comportă ca și cum ar fi un organism complet.

Închise în spațiul îngust al cortexului, celulele piramidale nu au nicio posibilitate de a evada. Dar nimic nu le împiedică să se miște pe loc. Ele pot crește și se micșora, își pot extinde sau retrage dendritele și ramificațiile axonilor. Spinii lor sinaptici pot fi la fel de plastici ca formă, la fel de dinamici ca pseudopozii unei *amoebe*. Mișcările unei celule nervoase din creier pot fi de durată mai scurtă și mai greu de observat decât cele ale unei celule libere, dar de ce ar fi mai puțin informate? Mediul unei astfel de celule este un amestec bogat și în continuă schimbare de ioni și neurotransmițători. Celulele nervoase au avut toate oportunitățile necesare pentru a învăța, de-a lungul mileniilor, cum să extragă informații din această supă chimică — pentru a recunoaște schimbările importante. Având la îndemână mecanismul universal al schimbării formei și mișcării, de ce să nu exploateze acest mecanism pentru a procesa semnale electrice? Cu mii de sinapse pe suprafața sa, care formează contactul cu probabil sute de alte celule, o celulă piramidală se află într-o poziție cheie pentru a efectua o evaluare sofisticată.

Deci, ce poate face o singură celulă nervoasă? Când se activează, ce mesaj transmite? Întrebări precum acestea au fost puse de când neurofiziologii au început să introducă electrozi în animale. În cartea sa din 1928, *The Basis of Sensation*, Lord Adrian relatează:

> *Instalasem electrozi pe nervul optic al unei broaște în legătură cu niște experimente pe retină. Camera era aproape întunecată și eram nedumerit să aud zgomote repetate în difuzorul atașat la amplificator, zgomote care indicau că se desfășura o activitate intensă de impulsuri. Abia după ce am comparat zgomotele cu propriile mișcări în cameră mi-am dat seama că mă aflam în câmpul vizual al ochiului broaștei și că aceasta semnaliza ceea ce făceam*.

Horace Barlow, studentul lui Adrian, acum profesor emerit la Cambridge, a fost primul care a făcut legătura directă între activitatea neuronală și percepție. Teza sa centrală era că neuronii individuali codifică evenimente semnificative din punct de vedere perceptiv (așa cum, sugerez eu, proteinele individuale ajung să reprezinte caracteristici importante ale mediului celular).

În jurul anului 1969, într-un curs pe care îl ținea la MIT, extravagantul neurofiziolog Jerome Lettvin a inventat termenul de „*celulă a bunicii*” – celula nervoasă ipotetică care se activează numai atunci când este prezentată o imagine a bunicii. Remarca lui Lettvin era ironică, exagerând în mod deliberat tendința lui și a altora de a descoperi răspunsul celulelor nervoase la stimuli complicați. Neurofiziologul polonez Jerzy Konorski, în cartea sa din 1967, *Integrative Activity of the Brain*, a făcut o propunere similară în mod independent, folosind termenul mai prozaic de „*unități gnostice*”. Ideile lui Konorski au fost influențate de observațiile efectelor leziunilor locale ale creierului. Amintirile pierdute păreau adesea să aparțină unei categorii definite, cum ar fi vehiculele sau

animalele. Faptul că celulele pot răspunde la stimuli foarte specifici, pur teoretic la acea vreme, este acum luat în serios. Au existat chiar rapoarte despre celule care răspund selectiv la feţele unor celebrităţi cunoscute. Problema este încă dezbătută, dar toată lumea pare să fie de acord că celulele individuale din cortexul mamiferelor au capacităţi de procesare extrem de sofisticate.

O sinapsă neuronală relevă cel mai clar diferenţa dintre computerele vii şi cele nevii. Deoarece transportă informaţii de la o celulă nervoasă la alta, aţi putea fi tentaţi să o reprezentaţi ca un singur tranzistor într-un circuit imprimat – ca un singur bit de informaţie. Dar acest lucru ar însemna să pierdeţi esenţialul. Departe de a funcţiona într-un mod rigid, stereotip şi previzibil, sinapsele sunt bogate, aproape infinit variabile în relaţiile lor de intrare-ieşire.

O sinapsă, de aproximativ aceeaşi dimensiune ca o bacterie, conţine o multitudine de proteine care sunt continuu degradate şi reînnoite. Printr-un ciclu nesfârşit de moarte şi renaştere moleculară, sinapsele îşi modifică compoziţia şi structura în funcţie de evenimentele recente. Fluctuaţiile tensiunii membranei, eliberarea şi absorbţia neurotransmiţătorilor şi ionilor, frecvenţa şi forma potenţialelor de acţiune sunt toate relevante. Aceste efecte tranzitorii pot regla procesele locale, cum ar fi modificarea proteinelor, asamblarea complexelor proteice şi mişcările intracelulare. Fiziologia locală poate influenţa chiar şi evenimente din nucleul celular îndepărtat, cum ar fi expresia genelor şi *splicarea* alternativă a ARN-ului. Prin încorporarea unei înregistrări a trecutului său în structura sa moleculară, fiecare sinapsă devine distinctă, unică. Răspunsul său la tiparele de activitate va fi distinct de cel al oricărei alte sinapse. Cea mai mare parte a acestei variaţii va fi lipsită de sens, doar zgomot chimic. Dar o parte semnificativă a formelor multiple va fi semnificativă şi va însemna ceva în ceea ce priveşte lumea exterioară.

Cuvântul „informaţie” îmi vine în minte aici. Un termen complicat – un alt cuvânt cu două sensuri, precum „memorie”, care înseamnă un lucru pentru noi şi altceva pentru experţi. Din punct de vedere tehnic, folosind o analiză dezvoltată pentru transmiterea mesajelor prin cabluri telegrafice, o sinapsă care se activează sau nu contribuie cu un bit la capacităţile de transmitere a informaţiilor ale unui circuit neuronal. Dar o astfel de măsură ignoră capacitatea de reprezentare a unei sinapse, numărul de stări diferite pe care le poate stoca.

S-ar putea să auziţi aici un ecou al altor procese discutate în această carte. Amintiţi-vă cum, în timpul evoluţiei, secvenţa şi structura proteinelor se transformă ca răspuns la presiunile mediului. Amintiţi-vă cum moleculele de anticorpi sunt modelate de expunerea la antigene în sistemul imunitar. O sinapsă este la fel de proteică, fiind influenţată de activarea altor sinapse din aceeaşi celulă, de axonii care se conectează cu acea celulă şi, în cele din urmă, de mediul organismului. Poate că un cuvânt mai potrivit de utilizat aici este „cunoaştere”. Prin captarea unei imagini a mediului înconjurător în termeni moleculari, sistemele biologice dobândesc cunoaşterea lumii într-un mod în care niciun alt sistem chimic sau fizic nu o poate face.

TREISPREZECE - Amoeba Redux

Am început această carte cu mişcările celulelor individuale şi poate că acesta va fi un subiect potrivit cu care să o închei. Ce pot spune acum despre prădarea *amoebelor* sau evitarea *stentorului*, având o idee mai clară despre modul în care funcţionează? Cum funcţionează aceste organisme unicelulare într-un mod integrat, aparent motivat? De unde provine sensibilitatea lor? Ce pot spune despre cunoaşterea de sine a acestora?

Punctul de plecare este o celulă plină de molecule, în special proteine. Proteinele asigură echivalentul muşchilor, scheletului, sistemului digestiv şi plămânilor. Ele creează reţele de comunicare şi maşini logice — substratul pentru calculele celulei. În timp ce organismele superioare au creier şi măduvă spinării, celulele unice au reţele de proteine care interacţionează.

Procesele pe care le-am adunat în această carte sub termenul „**wetware**" includ majoritatea reacţiilor chimice din interiorul celulelor. Acestea includ transformările moleculelor mici cunoscute în metabolismul energetic şi reacţiile sintetice utilizate pentru a produce molecule mari; modificările structurii proteinelor prin adăugarea de grupări fosfat şi metil; asamblarea proteinelor în complexe mari; activarea şi dezactivarea genelor; transportul ionilor şi al moleculelor mici prin membrane; generarea forţei mecanice şi a mişcării direcţionate.

Unde tragi linia între **wetware** şi alte funcţii ale celulei este o chestiune de alegere. Unele procese sunt în mod evident de natură computaţională: cascadele de reacţii care transportă semnale de la membrană, sau care activează un genă în nucleu sau activează o mişcare celulară, au paralele clare cu sistemul nervos (şi cu dispozitivele electronice). În schimb, este convenţional să se considere reacţiile enzimatice care generează energie sau produc aminoacizi ca fiind în esenţă procese biochimice. Dar acestea sunt la fel de supuse controlului logic ca şi cele ale semnalizării celulare. Este la fel de uşor să le reprezentăm simbolic ca o serie de instrucţiuni într-un program de calculator sau, dacă preferaţi, ca componente ale unui circuit electronic fizic.

Procesele de calcul efectuate de o celulă au caracteristici care le disting de orice maşină sau dispozitiv electronic creat de om. Cea mai evidentă diferenţă este că acestea se bazează pe reacţii chimice în soluţie apoasă. Ele necesită o alimentare continuă cu atomi de carbon şi energie chimică, aspecte care nu se aplică circuitelor electronice. Conexiunile într-un computer bazat pe celule sunt realizate prin procesele fizice de difuzie şi recunoaştere moleculară. Acest lucru face ca comunicaţiile celulare să fie relativ lente şi inexacte, dar, ca o compensare, permite realizarea unui număr mare de conexiuni într-un volum mic. Celulele nu sunt limitate de dimensiunea firelor sau de supraîncălzire; consumul lor de energie este minim. Creierul unei musculiţe de fructe realizează minuni de procesare vizuală şi control al zborului cu un consum de energie de ordinul microwaţilor. În comparaţie, un supercomputer consumă megawaţi, adică de un milion de milioane de ori mai multă energie.

O celulă funcţionează ca un sistem paralel masiv. Ceea ce un biochimist consideră o reacţie sau ceea ce cititorul acestei cărţi ar putea numi un singur pas de calcul este, de fapt, o schimbare simultană în multe molecule individuale — de obicei mii într-o celulă de dimensiunea unei bacterii sau milioane pentru o celulă vegetală sau animală. Într-o soluţie bine agitată de molecule dizolvate, puteţi considera într-adevăr această reacţie ca fiind echivalentul unui singur comutator logic într-un circuit imprimat, un tranzistor. Dar în spaţiul îngust al unei celule, foarte bine organizat în spaţiu şi timp, specii moleculare aparent identice ocupă locuri distincte. Locul exact în care se află o proteină în orice moment va dicta vecinii săi cei mai apropiaţi.

La rândul lor, acestea influenţează ceea ce se va întâmpla cu proteina în clipa următoare. Astfel, reacţia unică se fragmentează în multe variante uşoare.

Locaţia este crucială. Fiecare tip de structură dintr-o celulă – membrane, filamente proteice, mitocondrii şi cromozomi – poartă o etichetă chimică distinctivă pe suprafaţa sa. Şi în cadrul fiecărei structuri există subdiviziuni. În capitolul 8 am menţionat codul *histon*, etichetele chimice de pe suprafaţa cromozomilor purtate de proteinele *histon* care semnalează caracteristici particulare ale

ADN-ului din interior. Enzima care copiază regiuni de ADN în ARN are o coadă pe care este scris, chimic, unde se află enzima în progresia sa printr-o genă.

În afara nucleului, filamentele care formează citoscheletul poartă alte modificări şi proteine diferite, în funcţie de locaţie. Un ciliu asemănător unui fir de păr de pe suprafaţa unei celule are un nucleu structural construit dintr-un fascicul de filamente proteice tubulare numite microtubuli. Nu numai că aceşti microtubuli sunt diferiţi de cei din citoplasma celulei sau asociaţi cu cromozomii. Ele prezintă, de asemenea, diferenţe regionale în cadrul ciliului, cu proteine diferite asociate microtubulilor din apropierea bazei şi celor din apropierea vârfului. În mod similar, membranele celulare sunt departe de a fi suprafeţe plane idealizate matematic. O recenzie clasică a lui Jonathan Singer şi Garth Nicolson, publicată în 1972, descria membrana unei celule ca un „mozaic fluid". Era ca o mare de molecule lipidice mobile, plină de molecule proteice plutitoare. O metaforă potrivită, deoarece, după cum realizăm acum, proteinele plutitoare se adună în pete şi grupuri. Ele creează arhipelaguri dinamice, insule moleculare unice care se formează şi se dispersează în funcţie de experienţa şi intenţia celulei.

Ce determină această geografie complicată? În cele din urmă, depinde de procesul deja cunoscut de recunoaştere moleculară. Mişcările neîncetate datorate difuziei aduc moleculele asortate aleatoriu în contact de miliarde de ori pe secundă. Orice moleculă care se potriveşte poate forma legături slabe suficiente pentru a rămâne împreună, cel puţin pentru o perioadă. Dar locaţia este atât de importantă pentru eficienţă şi supravieţuire, încât există mecanisme speciale de livrare: servicii de curierat care fac mişcările mai rapide şi mai precise, deşi cu un cost energetic.

Locaţiile principale ale celulei au ceva analog cu o adresă poştală. Proteinele destinate să funcţioneze în nucleu, de exemplu, conţin secvenţe distinctive de aminoacizi bogaţi în aminoacizi încărcaţi pozitiv, cunoscuţi sub numele de „semnale de import nuclear". Aceste semnături sunt recunoscute de receptorii din membrana nucleară, iar moleculele sunt transportate imediat în nucleu. Există şi alte secvenţe ţintă pentru organite precum mitocondriile şi pentru numeroasele tipuri de membrane interne găsite în celulele eucariote.

Moleculele de ARN oferă probabil cel mai remarcabil exemplu. Moleculele de ARN mesager (cele care codifică o proteină) sunt produse în nucleu. Apoi se deplasează în citoplasmă, unde sunt direcţionate către locaţii specifice în funcţie de secvenţele de baze de la un capăt al moleculei. Aceste secvenţe nu codifică aminoacizi şi nu sunt utilizate pentru a produce proteine; în schimb, ele acţionează ca nişte coduri poştale. Precizia lor poate fi uimitoare, unele ARN-uri ajungând la capetele celulelor nervoase în creştere sau la sinapsele unei celule piramidale mari.

Evident, trebuie să existe ceva mai mult decât simpla difuzie. O moleculă de dimensiunea ARN-ului ar avea nevoie de săptămâni întregi pentru a se difuza de la un capăt la altul al unei celule nervoase mari. De fapt, ceea ce se întâmplă este că proteinele motorii capturează moleculele de ARN şi le transportă de-a lungul microtubulilor. Sunt necesare proteine adaptatoare specifice pentru a recunoaşte ARN-ul, a-i citi destinaţia şi apoi a-l ataşa la o proteină motorie adecvată care se îndreaptă în direcţia dorită. Odată ce încărcătura de ARN a ajuns în regiunea corectă a celulei, alte proteine o detaşează de motor. Ea începe sarcina care i-a fost atribuită, aceea de a produce o proteină.

Cred că este imposibil să ne imaginăm bogăţia şi diversitatea chimiei celulare. Nivelul de detaliu este atomic în dimensiuni, dar astronomic în varietate. Fiecare structură din interiorul unei celule este acoperită cu un mozaic de grupuri chimice, poziţionate şi menţinute de mecanismele menţionate mai sus. Fiecare moleculă de proteină este subtil diferită, purtând nu numai amprenta istoriei, modelată de evoluţie de-a lungul mileniilor, ci şi ecoul evenimentelor recente. Având în vedere că fiecare moleculă de proteină interacţionează cu altele în multiple moduri, imaginea de ansamblu pare îngrozitor de complexă. Pare o sarcină imposibilă să deslușim vreodată o astfel de rețea de cauze și efecte chiar și într-o singură celulă. Și totuși, în contradicție evidentă, noi înțelegem de fapt foarte multe despre celule. Bibliotecile pline de reviste și cărți erudite, pline de fapte, mărturisesc înțelepciunea dobândită, în special în secolul trecut. Minunile biotehnologiei și

medicinei moderne constituie dovezi foarte vizibile ale cunoştinţelor noastre. Cum este posibil acest lucru?

Soluția la acest aparent paradox este, într-un cuvânt, organizarea. Dacă proteinele şi alte molecule ar fi împrăştiate în celulă într-un mod complet aleatoriu, ca piperul şi sarea, atunci am avea într-adevăr o problemă. Orice încercare de a reprezenta grafic interacţiunile lor funcţionale ar avea ca rezultat o încurcătură de linii, impenetrabilă atât în sens literal, cât şi figurativ. Dar, în realitate, atât locaţiile moleculelor, cât şi funcţiile lor sunt extrem de nealeatorii. În mod crucial, ele sunt organizate într-o manieră ierarhică la mai multe niveluri. De obicei, un tip de moleculă proteică se asociază cu un set de alte molecule pentru a forma un complex. Acest complex va avea un rol specific, aşa cum am descris în capitolul 5, şi poate acţiona la rândul său ca o subunitate pentru un complex mai mare. Complexele mari, ancorate în structuri intracelulare precum cromozomii sau membranele, creează organite. Organitele se reunesc pentru a forma o celulă. Şi nu trebuie să mă opresc aici, deoarece celulele sunt grupate în ţesuturi, ţesuturile în organe, organele în sisteme fiziologice, iar sistemele într-un corp.

Datorită organizării sale ierarhice, pot diseca o celulă în unităţi funcţionale distincte. Dacă doresc, pot studia sinteza proteinelor fără să-mi fac griji cu privire la metabolismul zahărului; pot măsura oxidarea zaharurilor din mitocondrii, ignorând fusul mitotic şi aparatul de diviziune celulară. Procedând în acest mod, pot alcătui un model al modului în care funcţionează celula în ansamblu. Pot testa şi rafina acest model prin efectuarea de experimente specifice.

Este un noroc pentru noi că celulele sunt construite în acest fel, dar ce avantaj au ele din asta? Ele nu sunt organizate în beneficiul nostru. Herbert Simon, politologul laureat al premiului Nobel, care a adus numeroase contribuţii la psihologia cognitivă şi la informatică, a abordat o problemă filosofică conexă în eseul său fundamental din 1962, ”*Arhitectura complexităţii*”. Majoritatea sistemelor complexe, spunea el, sunt organizate ierarhic. Simon a menţionat moleculele construite din atomi şi particule subatomice; societăţile umane construite din naţiuni, triburi şi familii; galaxiile construite din stele şi planete. Aş putea adăuga computerele şi creierele, deoarece şi acestea sunt alcătuite din multe părţi legate între ele într-un mod complicat. Deşi aceste sisteme sunt cât se poate de diferite în majoritatea aspectelor, Simon a afirmat că ele au totuşi unele proprietăţi comune. Acestea apar datorită organizării lor, pe care el a ilustrat-o într-o parabolă elocventă şi pe bună dreptate celebră.

> *Au fost odată doi ceasornicari, numiţi Hora şi Tempus, care fabricau ceasuri foarte fine. Ambii erau foarte apreciaţi, iar telefoanele din atelierele lor sunau frecvent – clienţi noi îi sunau în mod constant. Cu toate acestea, Hora a prosperat, în timp ce Tempus a devenit din ce în ce mai sărac şi, în cele din urmă, şi-a pierdut magazinul. Care a fost motivul?*
>
> *Ceasurile fabricate de cei doi erau compuse din aproximativ 1.000 de piese fiecare. Tempus îşi construise ceasurile în aşa fel încât, dacă avea unul parţial asamblat şi trebuia să îl lase jos – pentru a răspunde la telefon, de exemplu – acesta se destrăma imediat şi trebuia reasamblat din elementele componente. Cu cât clienţii mai buni îi apreciau ceasurile, cu atât îl sunau mai des, cu atât îi era mai greu să găsească suficient timp neîntrerupt pentru a termina un ceas.*
>
> *Ceasurile fabricate de Hora nu erau mai puţin complexe decât cele ale lui Tempus. Dar el le proiectase astfel încât să poată asambla subansambluri de aproximativ zece elemente fiecare. Zece dintre aceste subansambluri puteau fi asamblate într-un ansamblu mai mare, iar un ansamblu format din zece dintre aceste subansambluri constituia întregul ceas. Prin urmare, când Hora trebuia să pună jos un ceas parţial asamblat pentru a răspunde la telefon, pierdea doar o mică parte din munca sa şi asambla ceasurile într-o fracţiune din timpul necesar lui Tempus.*

O celulă vie seamănă în mod evident cu unul dintre ceasurile lui Hora. Şi ea este construită ca o ierarhie de subansambluri mai mici, fiecare dintre acestea fiind stabilă în mod independent. Dacă apar ocazional probleme în aprovizionarea cu materiale sau întreruperi în procesul de biosinteză, atunci procesul în ansamblu poate continua. Este greu de înţeles cum altfel ar putea fi create celulele atât de rapid şi de fiabil în condiţii atât de variate. Un adult produce o sută de miliarde de globule roşii pe zi, marea majoritate funcţionând fără cusur. Celulele din culturile de ţesuturi continuă să crească şi să se dividă în ciuda perturbărilor majore în aprovizionarea cu nutrienţi. Numărul de molecule ale anumitor proteine dintr-o celulă animală fluctuează puternic, şi totuşi celula pare neschimbată, cel puţin la o inspecţie superficială.

Analogia cu ceasornicarul aruncă lumină şi asupra modului în care ar fi putut evolua celulele. Mediul natural este plin de discontinuităţi şi schimbări bruşte, alarme şi derapaje. Orice organism constituit astfel încât să fie afectat de astfel de întreruperi va fi, cu siguranţă, ca şi Tempus, în curând ieşit din funcţiune. Trebuie să existe o selecţie puternică în favoarea stabilităţii la toate nivelurile de producţie. Complexele şi organitele autonome, autosuficiente, vor apărea, pur şi simplu, pentru că ele supravieţuiesc celorlalte. Numai ele supravieţuiesc expunerilor îndelungate la exigenţele mediului. În această măsură, ele seamănă cu subansamblurile ceasurilor Hora, cu excepţia faptului că sunt produsul întâmplării, mai degrabă decât al „proiectării inteligente”.

Povestea nu se opreşte aici. Dacă o celulă vie ar fi doar un ceas sau o altă piesă de maşinărie, nu aş avea prea multe de spus. Aş putea pur şi simplu să fac o listă a părţilor, să le descriu pe fiecare şi să indic modul în care se conectează la ansamblu. Lista ar fi lungă, dar, în principiu, dacă aţi studia-o cu atenţie, aţi înţelege în cele din urmă cum funcţionează celula. Folosind planul ca model, aţi şti locaţia fiecărei molecule, aţi putea prezice forma precisă a celulei şi ce ar face ea în orice moment.

Dar ştim că acest lucru nu este posibil. Oricât de mult ar semăna o celulă vie cu un ceas, ea nu seamănă cu niciun ceas fabricat de mâna omului. Acest ceas este moale şi deformabil – un ceas în stilul lui Dali, care se topeşte în mediul înconjurător, unul care poate adopta mai multe modele decât veţi găsi pe site-ul web al Macy's. Cu alte cuvinte, suprapus pe varietatea ierarhică aproape infinită de forme, ca şi carnea moale şi receptivă pe un schelet osos.

Întrebarea profundă este dacă acest strat superior în construcţia celulelor este el însuşi organizat. Există ierarhii, sau cel puţin reguli, în procesele de modificare a proteinelor, de îmbinare a ARN-ului şi de reglare a genelor dintr-o celulă? Dacă da, atunci avem şansa de a le înţelege. Dacă nu, nu vom şti niciodată exact ce va face o celulă în continuare. Dacă chimia detaliată a celulei este pur şi simplu rezultatul unui amestec istoric de interacţiuni *ad hoc*, atunci nu va fi mai previzibilă decât vremea.

Nu am un răspuns la această întrebare. Dar două caracteristici ale celulelor ar putea fi relevante. Una este simţul timpului sau cauzalitatea – cunoaşterea modului în care lucrurile din lumea reală se succed într-o anumită secvenţă. Cealaltă este integritatea, care permite unei celule să facă distincţia între ceea ce îi aparţine şi ceea ce aparţine lumii exterioare.

Caracteristicile chimiei celulare scrise în secvenţa bazelor din ADN şi a aminoacizilor din proteine sunt, în cea mai mare parte, durabile şi stabile. Ele reprezintă cunoştinţele „date” sau „anterioare” pe care o celulă le moşteneşte atunci când este creată la diviziunea celulară. Dar, pe măsură ce celula se hrăneşte, creşte, răspunde şi se mişcă, această chimie statică se rafinează şi se modifică. Au loc mii de schimbări, cum ar fi modificări chimice ale proteinelor sau schimbări în forma sau locaţia acestora. Natura reversibilă a acestor modificări, împreună cu descompunerea şi resinteza continuă a proteinelor, asigură faptul că acestea sunt dinamice şi receptive. Ele reprezintă cele mai recente experienţe ale celulei.

De ce ar vrea o celulă să înregistreze evenimente trecute? Din interes istoric sau din nostalgie? Cu siguranţă nu. Evenimentele care s-au petrecut cu ani, zile sau chiar secunde în urmă sunt de neatins; nimic nu le mai poate schimba acum. Dar dacă celula poate folosi trecutul pentru a citi viitorul – pentru a obţine chiar şi cea mai mică idee despre ce se va întâmpla în continuare – ah,

atunci, ce avantaj va avea! De aceea, o bacterie înotătoare stochează o înregistrare a mediului său din ultimele câteva secunde – pur și simplu pentru a o ajuta să prevadă viitorul. Comparând nivelul de stimulare din trecutul recent cu condițiile actuale, bacteria află dacă mediul său se îmbunătățește sau se înrăutățește. Apoi, are o bază pe care să se bazeze pentru a decide dacă să continue să înoate în același mod sau să încerce o altă direcție.

Predicția este mai ușoară atunci când același eveniment s-a repetat de multe ori în trecut, cele mai răspândite exemple fiind datorate rotației Pământului. Magnificul nostru soare și-a imprimat amprenta nu numai asupra metabolismului energetic al organismelor vii (prin fotosinteză) și asupra căilor lor senzoriale (prin vedere), ci și asupra ritmurilor lor interne. Alternanța zilnică între lumină și întuneric și schimbările sezoniere mai lungi între iarnă și vară au modelat lumea în care trăim.

În timp ce scriu, nucul vechi de un secol din grădina mea înghețată pare complet lipsit de viață. Cu trunchiul solid și neted, ramurile sale formând un reticul de crengi uscate, pare complet mort, o statuie de lemn. Totuși, știu (și, într-un anumit sens, și copacul știe) că primăvara se apropie. Soarele se îndreaptă deja spre nord și, în câteva luni, va aduce vara glorioasă în acest colț al Angliei. Dar înainte ca acest lucru să se întâmple, copacul va începe să se miște, așa cum a făcut-o de sute de ori înainte. Rădăcinile sale vor absorbi umezeala și nutrienții; canalele de sub scoarță vor pompa lichidul hrănitor către fiecare ramură și crenguță; celulele vor crește și se vor divide; mugurii vor înflori, frunzele se vor deschide. Toată această orchestrare necesită o investiție uriașă din partea copacului, justificată doar pentru că va aduce recompense viitoare. În timpul zilelor lungi și călduroase de soare, coronamentul verde și frunzos – nu la fel de luxuriant și viguros ca odinioară, dar totuși impresionant – va capta energia și o va folosi pentru a stimula regenerarea și creșterea.

Acest copac, ca toate plantele, are un ceas intern: celulele sale efectuează o serie de reacții biochimice care cresc și scad la fiecare douăzeci și patru de ore. Ritmul acestor reacții circadiene (zilnice) este în mod normal determinat de lumina externă, dar continuă chiar și în întuneric: florile se deschid și se închid într-o perioadă de aproximativ douăzeci și patru de ore, chiar și în întuneric. Și comparând acest ceas intern cu perioadele externe de lumină și întuneric, copacul poate evalua durata zilei și, prin urmare, poate ști când să inițieze procesul de producție a frunzelor.

Ciclurile circadiene există nu numai la plante, ci și în celulele de toate tipurile, de la bacterii la oameni. Circuitele biochimice care oscilează cu perioade care se potrivesc cu lumea exterioară scutesc organismul de necesitatea de a monitoriza continuu nivelurile de lumină. Ele continuă să crească și să scadă chiar și într-o zi înnorată sau dacă animalul se află într-o peșteră.

De asemenea, nu este necesar ca variabilele de mediu să prezinte ritmuri perfect periodice. De fapt, unele fluctuații care par aleatorii atunci când sunt privite izolat pot fi, totuși, foarte previzibile atunci când sunt luate în considerare în contextul altor parametri. Amestecul de stimuli cu care se confruntă o celulă conține indicii semnificative cu privire la ceea ce se va întâmpla în continuare. De exemplu, o bacterie ingerată de o vacă sau de un om suferă de obicei o creștere imediată a temperaturii. Mai mult, această creștere a temperaturii va fi aproape întotdeauna urmată de o scădere a nivelului de oxigen pe măsură ce bacteria este transportată în tractul gastro-intestinal. Ecologia sistemului digestiv al mamiferelor impune o selecție puternică pentru colonizare, astfel încât, dacă bacteria noastră este capabilă să anticipeze schimbarea, va avea un avantaj competitiv. Și, într-adevăr, experimentele arată că bacteriile precum *E. coli* răspund la o creștere a temperaturii prin oprirea metabolismului aerob. Acest reflex încorporat funcționează chiar și în condiții de laborator, când oxigenul este încă abundent. Este o legătură cauzală scrisă în biochimie.

O astfel de cuplare a parametrilor de mediu prin circuite interne permite unei celule să prevadă evenimente viitoare. Aceste circuite conțin, în mod implicit, probabilitatea anumitor evenimente care pot schimba viața. Ele pregătesc organismul pentru fluctuațiile în aprovizionarea cu hrană și alte resurse, exprimând acțiuni adecvate și declanșând răspunsuri de protecție la perturbații extreme. La organismele superioare, se consideră că capacitatea cognitivă de bază care stă la baza comportamentului predictiv necesită rețele de neuroni organizate în cadrul arhitecturii sistemului nervos. Dar ea există și la organismele unicelulare, fiind implementată de rețele de interacțiuni proteice.

Fiecare tip de răspuns are un timp caracteristic care se potrivește sau încearcă să se potrivească cu constrângerea externă. Bacteria nu poate ști când va avea ocazia să mănânce lactoză, dar când o va face, ar trebui să fie capabilă să-și mobilizeze rapid proteinele digestive. Crustaceul *Artemia*, sau crevetele de apă sărată, nu poate ști dinainte când va trece printr-o perioadă de secetă. Dar când se întâmplă acest lucru, trebuie să acționeze rapid. Oprindu-și dezvoltarea într-un stadiu specific, organismul produce un spor rezistent care poate supraviețui luni sau ani în absența completă a apei. Strategii precum acestea oferă dovezi ale unei memorii pe termen lung în care experiența trecută este înscrisă în codul genetic, iar astfel de strategii pot fi surprinzător de inteligente și subtile. Organismele chiar speculează asupra viitorului.

Microbiologii știu încă din 1944 că, atunci când o cultură de bacterii este tratată cu antibiotice precum penicilina, nu toate celulele sunt ucise. Supraviețuitorii care rămân – prea numeroși pentru a fi mutanți modificați genetic – sunt, totuși, rezistenți doar temporar. Dacă aceste „bacterii persistente” sunt repuse în mediul nutritiv și li se permite să crească din nou, ele devin la fel de sensibile la antibiotic ca înainte. Din nou, majoritatea celulelor sunt ucise de penicilină, dar câteva supraviețuiesc.

Nathalie Balaban, în laboratorul lui Stan Leibler de la Princeton, a explorat baza acestui fenomen. Folosind trucuri tehnice pentru a vizualiza și urmări bacteriile individuale, ea a descoperit că culturile de *E. coli* conțin întotdeauna un număr mic de celule care cresc mult mai lent decât restul. Acesta este motivul pentru care sunt rezistente la antibiotice precum penicilina, care vizează celulele în creștere. Dar bacteriile cu creștere lentă nu sunt mutante. Ele sunt identice genetic cu celulele normale, iar cele două forme, cu creștere lentă și rapidă, se transformă una în cealaltă cu o frecvență redusă. Mecanismul molecular detaliat al acestei transformări este încă neclar, dar avantajele sale sunt evidente. Prin forțarea câtorva celule să crească lent, cultura bacteriană în ansamblu își asigură o poliță de asigurare. Organismul plătește o mică primă în termeni de materiale și energie pentru a se proteja împotriva experiențelor cathartice viitoare.

Acesta nu este un exemplu izolat și nici nu se limitează la bacterii. Oriunde cercetătorii privesc cu atenție, găsesc dovezi ale celulelor care produc în mod deliberat variații pentru a face față mai bine unui viitor incert.

Ameba noastră duce o viață atât de variată și aventuroasă, încât trebuie să fie cel puțin la fel de inteligentă ca o bacterie. Trebuie să aibă răspunsuri sofisticate la multe provocări ale mediului, chiar dacă în prezent nu știm care sunt acestea. Mai mult, reprezentarea internă a lumii pe care o poartă va include nu doar caracteristici statice ale lumii din jur, ci și relații temporale. *Ameba* va fi echipată nu numai pentru a recunoaște anumite combinații de stimuli externi, ci și pentru a răspunde în mod optim atunci când acești stimuli sunt întâlniți în secvențe și intervale corecte.

Acest lucru este posibil deoarece, în ultimă instanță, reacțiile biochimice în sine au un ritm intrinsec și se desfășoară la o viteză caracteristică. Dacă o celulă poate corela fluctuațiile chimiei sale interne cu evenimentele din lumea exterioară, va fi capabilă să anticipeze schimbările majore și să se pregătească pentru ele.

Deci, când observați prin microscop o *amebă* care se târăște pe fundul unui iaz, vedeți mii de circuite proteice în acțiune. Receptorii de pe suprafața sa miros apa pentru a detecta prezența hranei, sunt atenți la schimbările potențial problematice de temperatură și aciditate, rămân în alertă la vibrațiile care ar putea indica prezența prăzii, testează substratul pentru a găsi un punct de sprijin mecanic adecvat. Cascade de reacții cuplate călătoresc de la receptori în celulă, răspândindu-se în valuri chimice intersectate care transportă mesaje și provoacă schimbări. Semnalele care ajung la citoschelet modulează activitățile circuitelor proteice responsabile de mișcare, fluxul citoplasmatic și extindere sau retragere.

Toate aceste reacții sunt programate în instrucțiunile genetice ale ADN-ului. Dar, într-un alt sens, ele sunt extrem de individuale și imprevizibile. Fiecare celulă vie va avea propria amprentă chimică, modelată de circumstanțele sale particulare. Cascada de reacții din regiunea frontală a unei *amoebe* înfometate va diferi de cea din coada unei *amoebe* care s-a hrănit pe săturate. În interiorul fiecărei *amoebe* se vor găsi proteine care, dacă le-ați putea citi corect, v-ar spune despre starea sa

actuală și trecutul recent. O proteină ar putea controla căile metabolismului, ajustându-le la dieta recentă. Altele s-ar putea schimba odată cu etapa de viață a *amoebei*. O *amoebă* tânără și lacomă, a cărei singură preocupare este să se hrănească cât mai repede posibil, nu va fi la fel ca o celulă matură pe cale să se dividă.

În discursul său de acceptare a Premiului Nobel din 1983, geneticiana americană Barbara McClintock a identificat un obiectiv pentru viitorii biologi: „Să determine întinderea cunoștințelor pe care celula le are despre ea însăși". Suntem încă departe de atingerea acestui obiectiv, dar cel puțin acum este clar sub ce formă sunt stocate aceste cunoștințe. Moleculele de proteine reprezintă, prin capacitatea lor de a gusta mediul înconjurător, de a genera mesaje, de a extrage caracteristici și de a stoca amintiri, ceea ce știe o celulă despre ea însăși.

Dar căutarea Barbarei McClintock avea și o a doua parte. Ea voia să afle și cum o celulă își folosește cunoștințele despre lume într-un mod rațional atunci când este pusă la încercare. O mie de voci chimice cer atenție în fiecare clipă a existenței unei *amoebe*. Cum decide ea ce să facă? Întrebarea pare deosebit de urgentă pentru o celulă migratoare, deoarece aceasta trebuie să aleagă instantaneu să meargă într-o direcție sau în alta. Ar trebui să se îndrepte către o sursă potențială de hrană, chiar dacă aceasta o duce într-o zonă acidă neplăcută? Este mai bine să urmeze un spor potențial comestibil care a scăpat de încercările de capturare din ultimele cinci minute sau să pornească într-o nouă direcție, în speranța că aceasta va aduce rezultate mai bune?

Vor trebui luate și alte decizii care nu au nimic de-a face cu motilitatea. Celula ar trebui să producă acest set de proteine sau altul? Care dintre mai multe căi alternative de metabolism ar trebui să adopte? Și legată de aceste întrebări este problema mult mai filosofică a ceea ce vreau să spun exact când spun că „o celulă ia o decizie". Nu este nevoie de un executiv central, un organism către care să curgă în cele din urmă toate informațiile și de la care să emane toate directivele? Selecția naturală a *amoebelor* ancestrale trebuie să fi instalat o bază pentru astfel de judecăți. Cum și unde se exprimă aceste priorități în termeni fizici?

Ar putea fi util să luăm în considerare pe scurt cum procesează oamenii stimulii care sosesc. Richard Gregory, un renumit expert în psihologia vederii umane, face distincția între recepția stimulilor de către creier și percepția acestora. Dezvoltând noțiunile anterioare ale medicului și fizicianului german din secolul al XIX-lea Hermann von Helmholtz, Gregory definește recepția ca fiind stimulii senzoriali bruți, primiți în format neprelucrat, iar percepția ca efectul acelui input după procesarea în creier. Viziunea, de exemplu, nu se datorează unei imagini reale proiectate pe creier ca pe un ecran. Scena vizuală este, de fapt, fragmentată în diferite caracteristici și apoi reasamblată. Lumina pătrunde în retină, unde activează până la 120 de milioane de celule fotosensibile (bastonete și conuri). Acestea sunt reduse la aproximativ un milion de axoni în nervul optic, înainte de a fi transportate către cortexul vizual primar. Acolo semnalele sunt descompuse în caracteristici separate – orientare, culoare, mișcare – înainte de a fi, în final, recombinate. „Vederea" internă astfel creată se bazează pe o ipoteză despre cum este lumea exterioară și poate fi ușor înșelată – de exemplu, prin iluzii optice. Rețineți că lumina însăși nu intră niciodată în creier. Oricât de dramatică ar fi experiența vizuală, acolo este complet întuneric – doar pulsuri de electricitate care se deplasează de-a lungul axonilor. Un fenomen similar se întâmplă într-o singură celulă. Stimuli bruți pe care îi experimentează sunt, de asemenea, fragmentați, deși în semnale chimice în loc de semnale electrice (o distincție minoră). Am discutat în Capitolul 6 conținutul semantic al proteinelor: ce „înseamnă" anumite lucruri pentru celulă. Ceea ce nu am luat în calcul a fost ce s-ar întâmpla dacă aceste proteine semantice ar „vorbi" între ele. Ce se întâmplă dacă o proteină care reprezintă foamea, o proteină care reprezintă detectarea hranei și o proteină care spune celulei că este atașată de o matrice adecvată pentru locomoție trimit toate semnale către aceeași proteină integratoare? Nu ar încapsula această țintă comună, în modul în care gestionează această confluență de semnale, o descriere a lumii exterioare?

Luați în considerare o *amibă* „parașutistă" (capitolul 1) care s-a desprins de suprafață și acum adoptă o formă de vultur cu aripile întinse în timp ce caută o nouă suprafață. Imaginați-vă un consorțiu liber de complexe proteice, câte unul pentru fiecare pseudopodiu, fiecare fiind o structură

tranzitorie, temporară, nou creată și ușor de dispersat odată ce pseudopodiu s-a retras. Fiecare pseudopodiu ar putea acționa ca un agent independent care testează mediul său local. Fiecare ar putea căuta hrană și alte semnale chimice și, în consecință, ar putea dezvolta aderențe mai slabe sau mai puternice — trăgând mai mult sau mai puțin puternic împotriva aderențelor sale. Celula în ansamblu ar putea fi apoi condusă de pseudopodul cel mai puternic, o simplă chestiune de mecanică, fără a fi nevoie de un control superior. Apariția motivației și a intenției ar rezulta atunci, ca în cazul robotului Genghis, din acțiunea colectivă a unui set de computere minuscule, fără un control general. Dar, având în vedere toate celelalte lucruri remarcabile pe care le poate face o celulă, mă întreb dacă nu ar fi evoluat un mecanism mai sofisticat.

Nu ar fi o soluție eficientă dacă circuitele moleculare activate atunci când o *amoebă* se așează pe o suprafață ar reprezenta într-un fel forma celulei și ar conține o anumită noțiune a caracteristicilor pe care le căuta? Cu siguranță este posibil ca controlerele locale din diferite părți ale celulei să trimită semnale către un singur complex executiv. Acest centru pontifical, echivalentul în termeni proteici al unei celule nervoase bunică, ar primi semnale relevante despre starea internă a celulei (nivelul metabolic, poziția în ciclul celular, nivelul de activitate al organitelor), precum și semnale filtrate din exterior (prin intermediul receptorilor membranari care transmit stimuli mecanici și chimici). Procesele logice de tipul celor descrise anterior ar putea apoi combina aceste semnale și compara intensitatea și sincronizarea lor. Rezultatele acestor calcule – aceste decizii executive – s-ar răspândi în diferite regiuni ale celulei și ar controla mișcările acestora.

Și unde ar putea fi localizat un astfel de centru în celulă? Locul logic într-o celulă animală ar fi centromerul. Această colecție de molecule de proteine și ARN se află de obicei lângă nucleu, aproape de centrul celulei, așa cum sugerează și numele său. Centromerul acționează ca o sămânță pentru microtubuli care cresc către alte părți ale celulei, inclusiv membrana acesteia, influențând astfel atât forma celulei, cât și mișcările sale. Acesta joacă un rol crucial în diviziunea celulară și segregarea cromozomilor către celulele fiice. Structuri enigmatice numite centrioli, încorporate în centromer, își dirijează propria replicare și au fost observate îndepărtându-se de centromer către locații îndepărtate, aproape de membrana celulară. Din câte știu, nu există dovezi că centromerul contribuie la alte funcții celulare, cum ar fi metabolismul sau biosinteza, dar ar putea fi posibil.

Ați putea crede că aceasta este deja o speculație exagerată. Dar, așa cum scria André Gide: „*Nu se descoperă noi teritorii fără a accepta să pierzi din vedere țărmul pentru o perioadă foarte lungă de timp*”. Așadar, în acest spirit, permiteți-mi să fac un pas mai departe și să întreb ce implicații are toată această discuție despre bacterii și *amoebe* pentru gândirea umană? Ce ne spune, dacă ne spune ceva, înțelegerea proceselor computaționale din interiorul unei singure celule despre cunoașterea, cogniția și conștiința noastră?

Reflectând asupra acestei întrebări fără perspective, îmi dau seama că până acum am presupus că știu ce înseamnă acești termeni pentru oameni și apoi i-am folosit ca bază pentru a evalua procesele din celule. Dar este acest lucru justificat? Cât de bine aș putea defini, dacă mi s-ar cere, percepția vizuală a unei portocale sau a unui urangutan în creierul uman? Nu foarte bine – cu siguranță nu la nivelul celulelor nervoase sau sinapselor specifice, sau al modelelor de semnale electrice. Dar ce s-ar întâmpla dacă aș îndrepta lanterna spre mine și aș folosi biologia celulară pentru a ilumina psihologia? Multe procese, precum respirația și mișcarea, au caracteristici comune atât la oameni, cât și la microorganisme. Ele au aceeași bază moleculară și pot fi studiate în orice organism este cel mai convenabil, care de multe ori se dovedește a fi cel mai mic și mai simplu.

Așadar, s-ar putea spune că înțelegem mai bine recunoașterea caracteristicilor lumii exterioare, stocarea amintirilor, influența evenimentelor întâmplătoare asupra comportamentului, predicția evenimentelor viitoare, în cazul unei celule decât în cazul unui animal superior. Având în vedere corespondența de lungă durată dintre cele două, datorită originilor lor evolutive comune, s-ar putea ca, așa cum mi-a spus Dale Purves, profesor de neuroștiințe la Universitatea Duke, celulele să fie „pietre de încercare pentru gândirea umană”. O piatră de încercare este o placă de mineral întunecat folosită pentru a testa calitatea aurului și argintului după culoarea dungii pe care fiecare dintre ele o produce pe ea... nu este o analogie rea.

Traducere realizată cu: